Vergleichende Untersuchung über die Wirksamkeit von Pentoxifyllin und Buflomedil bei arterieller Verschlußkrankheit im Stadium II nach Fontaine

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
Bonn

vorgelegt von
Quy Duong Dinh
aus Ha Son Binh

Bonn 1980

Vergleichende Untersuchung über die Wirksamkeit von Pentoxifyllin und Buflomedil bei arterieller Verschlußkrankheit im Stadium II nach Fontaine

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
Bonn

vorgelegt von
Quy Duong Dinh
aus Ha Son Binh

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Bonn

Dekan : Prof. Dr. med. H. Wartenberg

Referent : Prof. Dr. med. G. Trübestein

Koreferent : Privat Dozent Dr. med. Th. Brecht

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. med. F. Krück

Druck: R. Schwarzbold, 5305 Witterschlick b. Bonn

Meinen Eltern und meinen Brüdern

meiner Frau und meinen Kindern gewidmet

Inhaltverzeichnis

I. Einleitung 7

II. Material und Methodik 11

1- Ziel und Anlage der Untersuchung 11

2- Patienten 12

III.Ergebnisse 13

1- Alter 13

2-Geschlecht 13

3-Lokalisation der arteriellen Verschluß-
krankheit 13

4-Verlauf der Behandlung mit Buflomedil bzw.
Pentoxifyllin.....23

4.a. Methodik.....23

4.b. Ergebnisse 23

IV. Diskussion 49

V. Zusammenfassung.....58

VI. Literaturverzeichnis 60

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546508_0039

I. Einleitung

Die arterielle Verschlußkrankheit ist eine weit verbreitete Erkrankung, von der nicht nur die höheren, sondern auch die jüngeren Altersgruppen betroffen sind (5 ,21). So wurde in der Basler Studie bereits bei den 45- bis 55-jährigen berufstätigen Männern in 3 % ein Gliedmaßenarterienverschluß und bei den 55- bis 65-jährigen in 6 % der berufstätigen Männer ein Gefäßverschluß festgestellt. Über eine Zunahme der arteriellen Verschlußkrankheit ist wiederholt berichtet worden (9,20).

Der Begriff periphere arterielle Verschlußkrankheit wurde 1956 von RATSCHOW geprägt und in die Literatur eingeführt. Hiermit werden alle organischen arteriellen Durchblutungsstörungen, die durch einen stenosierenden oder obliterierenden Gefäßprozeß bedingt sind, zusammengefaßt. Diese Gefäßprozesse können sowohl entzündlicher als auch degenerativer und auch embolisch-thrombotischer Natur sein. Eine klare Abgrenzung der entzündlichen von den degenerativen, also arteriosklerotisch bedingten Gefäßerkrankungen kann gelegentlich schwierig sein, zumal es nicht selten Übergangsformen gibt, die zu einem ähnlichen morphologischen Bild führen. Weit überwiegend handelt es sich jedoch bei der arteriellen Verschlußkrankheit um degenerative, arteriosklerotisch bedingte Gefäßprozesse. Ihr Anteil an den Verschlüssen wird im allgemeinen auf etwa 90 % geschätzt, wohingegen eine entzündliche Ursache in etwa 10 % angenommen wird. Diese entzündlichen Gefäßerkrankungen umfassen insbesondere die sogenannte WINIWARTER-BÜRGERsche Erkrankung, auch Endangitis obliterans genannt, sowie das in unseren Breiten recht seltene Krankheitsbild der TAKAYASU-Arteriitis, das vornehmlich im Aortenbogen lokalisiert ist (22,17).

Die Ursachen der Arteriosklerose sind trotz jahrzehntelanger intensiver Forschung bisher noch nicht endgültig geklärt worden. Neuere Ergebnisse aus der klinischen Forschung der Biochemie und der Elektronenmikroskopie zeigen ein vielfältiges Bild der Entstehung der Arteriosklerose. Der Schlüssel zur Pathogenese der arteriellen Verschlußkrankheit liegt sowohl im Blutstrom selbst als auch in der Gefäßwand, d.h. die Entstehung der Arteriosklе-

rose kann nicht allein auf einen Faktor bezogen werden. Kein Zweifel besteht jedoch heute darüber, daß gewisse Faktoren, sogenannte Risikofaktoren, wie sie erstmals bei der koronaren Herzkrankheit eingehend untersucht wurden (13), die Entstehung einer Gefäßerkrankung begünstigen. Zu diesen Risikofaktoren zählen der Nikotinabusus, die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus und die Hyperlipoproteinämie. Obwohl durch randomisierte Studien noch nicht bewiesen, läßt sich bereits heute sagen, daß auch das Übergewicht, das die Entstehung eines Diabetes mellitus, einer Hyperlipoproteinämie und einer arteriellen Hypertonie begünstigt, einen Faktor in der Pathogenese der arteriellen Verschlußkrankheit darstellt.

Das klinische Bild der arteriellen Verschlußkrankheit wird überwiegend beherrscht von den Symptomen der Minderdurchblutung einzelner Extremitäten bei Belastung, der sogenannten Claudicatio intermittens. Nur bei multiplen Stenosen und Verschlüssen der chronisch arteriellen Verschlußkrankheit wird die Ruhedurchblutung auf ein kritisches Maß vermindert und somit die gesamte Extremität gefährdet.

Der Sitz eines Arterienverschlusses ist sowohl für das Ausmaß der Beeinträchtigung des Patienten als auch für die Art der Behandlung von großer Bedeutung. Die meisten Arterienverschlüsse finden sich im Bereich des Beckens, des Oberschenkels und des Unterschenkels. Nur in etwa 12 % sind die Arterien des Schultergürtels und der Arme betroffen (39). Bei den Arterienverschlüssen der unteren Körperhälfte überwiegt der sogenannte Oberschenkeltyp mit Verschlüssen im Bereich der Arteria femoralis, der bei etwa der Hälfte der gefäßkranken Patienten vorkommt. Zu je einem Viertel sind die Arterien des Beckens (sogenannter Beckentyp) sowie der Unterschenkel (sogenannter peripherer Typ) betroffen. Der periphere Typ wird häufiger bei jugendlichen Gefäßkranken und bei Diabetikern angetroffen (19).

Die Gliedmaßenarterienverschlüsse kommen nicht allein isoliert vor. So fanden sich immerhin bei 30 % der untersuchten berufstätigen Männer der Basler Studie (39) gleichzeitig mehrere Gliedmaßenarterienverschlüsse. Bei stationären Patienten in Kliniken

liegt die Häufigkeit kombinierter Gefäßverschlüsse noch wesentlich höher (25).

An Behandlungsmöglichkeiten stehen uns neben der Beseitigung der Risikofaktoren grundsätzlich die operativen und konservativen Maßnahmen zur Verfügung. Die operative Therapie umfaßt Eingriffe am Gefäßnervensystem (Sympathektomie), an der Gefäßstrombahn (Thrombendarteriektomie, Bypass) sowie als ultima ratio die Gliedmaßenamputation, wenn eine restitutio ad integrum nicht mehr möglich ist. Die konservative Therapie umfaßt das physikalische Training (Geh-, Gefäßtraining), die medikamentöse Behandlung mit vasoaktiven Substanzen (35,33) sowie in ausgesuchten Fällen mit Streptokinase, Urokinase und Ancrod (11,43). Gelegentlich kann auch die transluminale Katheterrekanalisation nach DOTTER eingesetzt werden (10,44).

Obwohl die Entwicklung der Gefäßchirurgie in den letzten zwei Jahrzehnten zu beachtlichen Erfolgen geführt hat, bleibt für die überwiegende Zahl der gefäßkranken Patienten die konservative Therapie weiterhin die einzige Therapieform. Schätzungsweise werden 70 - 80 % der gefäßkranken Patienten konservativ behandelt. Der größte Teil dieser Patienten wird mit physikalischen Maßnahmen und mit vasodilatierenden Substanzen behandelt. Der Einsatz vasodilatierender Substanzen bei der arteriellen Verschlußkrankheit muß jedoch stets sorgfältig abgewogen werden. So führen rein vasodilatierend wirkende Substanzen bei systemischer Verabreichung zu einer Erweiterung aller Gefäßbereiche. Da sich gesunde Gefäßareale besser weit stellen können als erkrankte Areale, kann es infolge einer Blutumverteilung zu einem Blutentzugssyndrom (Steal-effect) kommen. Es ist daher nicht überraschend, daß neben den zahlreichen positiven Berichten in der Literatur (4,36,40) auch über negative Erfahrungen berichtet wurde (18,21). In den letzten Jahren sind auch zunehmend Arbeiten über Buflomedilhydrochlorid erschienen, die einen positiven Effekt in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit beschrieben (8). Buflomedilhydrochlorid ist eine myotrop-spasmolytisch wirkende Substanz, die über Einwirkung auf die Gefäßwand zu einer Vasodilatation führt. Darüber hinaus ist eine hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggrega-

tion beobachtet worden.

Auf Anregung von Herrn Privatdozent Dr. Gustav Trübestein hat der Verfasser sich daher die Aufgabe gestellt, zu prüfen, ob periphere arterielle Durchblutungsstörungen im Stadium II nach Fontaine durch Buflomedil gebessert werden können.

II. Material und Methodik

1. Ziel und Anlage der Untersuchung:

In einer kontrollierten Studie sollte untersucht werden, ob periphere arterielle Durchblutungsstörungen bei Patienten im Stadium II nach Fontaine innerhalb einer dreimonatigen Behandlung mit Buflomedil gebessert werden können.

Hierbei wurde Buflomedil (+) doppelblind gegen Pentoxifyllin (++) geprüft. Da äußerlich identische Tabletten von Buflomedil und Pentoxifyllin nicht vorhanden waren, erhielten diejenigen Patienten, die nach dem Randomisierungsplan mit Buflomedil zu behandeln waren, zusätzlich Placebo-Tabletten, die in ihrer äußeren Form nicht von Pentoxifyllin-Tabletten unterschieden werden konnten. Umgekehrt erhielten Patienten der Kontrollgruppe neben Pentoxifyllin Placebo-Tabletten, die äußerlich den Buflomedil-Tabletten identisch waren. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient wußte im Einzelfall, ob die Behandlung mit Buflomedil oder Pentoxifyllin durchgeführt wurde.

In der Untersuchung sollten 40 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen des Stadiums II nach Fontaine aufgenommen werden, bei denen die arteriellen Durchblutungsstörungen mindestens 6 Monate bestanden und die mit gewisser Regelmäßigkeit am Gefäßtraining in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Bonn teilgenommen hatten. Die Dosis von Buflomedil war mit täglich 450 mg/die (3 Tabletten zu 150 mg), die von Pentoxifyllin mit 300 mg/die (3 Tabletten zu 100 mg) vorgeschrieben. Die Tabletten sollten nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Kontrolluntersuchungen sollten vor Behandlungsbeginn nach 45 (+/- 3) und nach 90 Tagen (+/- 3) durchgeführt werden.

(+) Hersteller : Deutsche Abbott GmbH, 6507 Ingelheim

(++) Trental, Hersteller: Albert Roussel Pharma GmbH
6200 Wiesbaden

In dem der Untersuchung zugrunde liegenden Untersuchungsbogen wurde neben den anamnestischen und diagnostischen Daten auch nach den Vorbehandlungen der peripheren Durchblutungsstörungen und den Behandlungen sonstiger Erkrankungen des Patienten gefragt. Medikamente mit gleicher oder ähnlicher Wirkung wie die Prüfpräparate waren während der gesamten Dauer der Studie nicht zugelassen.
Bei jeder Kontrolluntersuchung sollte die Intensität des Schmerzes nach Anstrengung und die des ischämischen Restschmerzes, die Hautfarbe und der klinische Befund sowie der Blutdruck erhoben und in den Untersuchungsbögen eingetragen werden.
Als klinische Parameter der peripheren Durchblutungsstörungen sollte die Temperatur an den unteren Extremitäten in den Abstufungen warm, kühl und kalt angegeben und ein standardisierter Gehstreckentest durchgeführt werden. Die Schrittzahl war mit 120 Schritten pro Minute festgelegt. Während des Gehstrekkentests wurde der Patient nach dem Zeitpunkt des Einsetzens des Gehschmerzes gefragt und die bis dorthin zurückgelegte Strecke zusammen mit der gesamten Gehstrecke in den Untersuchungsbogen eingetragen.

Zur objektiven Beurteilung der peripheren Durchblutungsstörungen sollte vor Behandlungsbeginn, nach 45 und nach 90 Tagen nach Messen des Blutdrucks ein Ruhe- und Belastungsoszillogramm durchgeführt sowie eine Doppler-Ultraschall-Messung an der Arteria tibialis posterior oder, wenn nicht meßbar, an der Arteria dorsalis pedis vorgenommen werden.
Als Laborparameter sollten bei jeder Kontrolluntersuchung das Blutbild, die harnpflichtigen Substanzen sowie die Serum-Elektrolyte bestimmt werden. Eventuell auftretende Nebenwirkungen waren mit Angabe der Art, der Intensität, dem Zeitpunkt des Auftretens und ihrer Dauer genau zu beschreiben.

2. Patienten

Die Untersuchungen wurden an 40 Patienten durchgeführt. 19 Patienten erhielten Buflomedil, 21 Pentoxifyllin. Fünf Untersuchungsbögen mußten aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden, da die Prüfbedingungen verletzt worden waren

und/oder die Patienten zu den vorgesehenen Kontrolluntersuchungen nicht erschienen waren. Von diesen fünf Patienten hatten vier Patienten Buflomedil und ein Patient Pentoxifyllin erhalten.

Von den verbliebenen 35 Patienten, deren Untersuchungsbögen ausgewertet werden konnten, wurden somit 15 Patienten mit Buflomedil und 20 mit Pentoxifyllin behandelt.

III. Ergebnisse

1. Alter

Die Altersangaben schwankten zwischen 28 und 74 Jahren. In der Gruppe der mit Buflomedil behandelten Patienten lag der Altersdurchschnitt bei 63 ± 7 Jahren, in der Vergleichsgruppe bei 55 ± 13 Jahren. Der jüngste mit Buflomedil behandelte Patient war 47 Jahre, der älteste 72 Jahre alt. Bei den Patienten der Pentoxifyllin-Gruppe streuten die Altersangaben zwischen 28 und 74 Jahren (Tabelle 1).

2. Geschlecht

Der Anteil der Patienten männlichen Geschlechts überwog in beiden Gruppen deutlich. Mit Buflomedil wurden 14 Männer und 1 Frau, mit Pentoxifyllin 14 Männer und 6 Frauen behandelt. (Tabelle 1)

3. Lokalisation der arteriellen Verschlußkrankheit (Tabelle 2a/b)

Bei sämtlichen Patienten bestand eine Claudicatio intermittens, die durch Stenosen und Verschlüsse der Arteria iliaca, der Arteria femoralis und/oder der Arteria poplitea hervorgerufen waren. Der Anteil der Fälle mit Arteria femoralis Verschlüssen überwog in beiden Gruppen deutlich (16 von 19 mit Buflomedil bzw. 15 von 21 mit Pentoxifyllin behandelten Patienten). Eine Vorbehandlung mit anderen vasoaktiven Präparaten war nur bei wenigen Patienten durchgeführt worden (Tabelle 2). Als Begleitmedikation wurden überwiegend Digitalis, lipidsenkende Substanzen und/oder Nitrate

eingenommen .

Tabelle 1 : Geschlecht , Alter , Körpergröße und Körpergewicht der untersuchten Patienten .

Behandlung mit	Buflomedil(N=15)	Pentoxifyllin(N=20)
Patient männl. Geschlechts	14	14
Patient weibl. Geschlecht	1	6
Alter (Jahre)+	63 ± 7 (47 - 72)	55 ± 13 (26 - 74)
Körpergröße(cm)+	172 ± 7 (157 - 182)	171 ± 5 (162 - 179)
Körpergewicht(kg)+	73 ± 10 (53 - 90)	72 ± 14 (46 - 98)

+arithmetische Mittelwerte ± Standarabweichungen , größte und kleinste Werte .

+) Alle Angaben als arithmetische Mittelwerte ± Standarabweichungen .

Tabelle 2a: ANAMNESTISCHE und DIAGNOSTISCHE DATEN sowie VORBEHANDLUNGEN der mit Buflomedil behandelten Patienten (N = 19)

Pat. Nr.	Initialen	Geschlecht	Alter (Jahre)	Anamnese	Diagnose	Begleitmedikation	
						Phase I	Phase II
3	A.H.	männl.	62	Claudicatio intermittens links seit 10 Wochen	Verschluß der A. femoralis links	-	-
4+	B.D.	männl.	50	zunehmende Claudicatio intermittens seit 1 1/2 Jahren	femoralisierte Arteriopathie, Stenosen der Aa. iliacae bds.	-	-
6	E.H.	männl.		zunehmende Claudicatio intermittens seit 3 Jahren	Verschluß der A. iliaca rechts, Stenose der A. iliaca links	Encordin Terbolan	Encordin Terbolan Rowachol
7	K.H.	männl.	63	zunehmende Claudicatio intermittens seit Jahren Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie	Stenosen der Aa. iliacae bds., Stenose der A. femoralis rechts, Verschluß der A. femoralis links	Lanicor Euglucon 5 Combipresan	Hepagrisevit Lanicor Allomaron
8	A.S.	männl.	57	Claudicatio intermittens seit 5 Jahren	Verschluß der A. femoralis rechts, Stenosen der Aa. iliacae	-	-

Fortsetzung der Tabelle 2a: ANAMNESTISCHE und DIAGNOSTISCHE DATEN sowie VORBEHANDLUNGEN der mit Buflomedil behandelten Patienten (N = 19)

Pat. Nr.	Initialen	Geschlecht	Alter (Jahre)	Anamnese	Diagnose	Begleitmedikation	
						Phase I	Phase II
9	N.P.	männl.	68	Claudicatio intermittens seit Jahren	Verschluß der A. femoralis rechts, A. femoralis-Stenose links	Isoket ret. Lanicor Sedaraupin	Isoket ret. Lanicor
12	Z.H.	männl.	72	Claudicatio intermittens seit ca. 1 Jahr	Verschluß der A. femoralis bd. bei generalisierter Arteriopathie	Strodival Bendigon Moduretik	
13+	G.A.	männl.	48	zunehmende Claudicatio intermittens seit Jahren	Stenosen der Aa. iliacae, Verschluß der A. femoralis links	-	-
14	L.H.	weibl.	47	Verschluß der A. poplitea rechts, vor 5 Jahren	Verschluß der A. poplitea rechts Raynaud-Syndrom		-
16	N.E.	männl.	71	zunehmende Claudicatio intermittens seit 3 Jahren	Verschluß der A. femoralis links, Stenose rechts, Zustand nach Schrittmacherimplantation	Novodigal Isoket ret.	Novodigal Isoket ret. Antirheumatika

Fortsetzung der Tabelle 2a: ANAMNESTISCHE und DIAGNOSTISCHE DATEN sowie VORBEHANDLUNGEN der mit Buflomedil behandelten Patienten (N = 19)

Pat. Nr.	Initialen	Geschlecht	Alter (Jahre)	Anamnese	Diagnose	Begleitmedikation	
						Phase I	Phase II
17	S.H.	männl.	66	Claudicatio intermittens seit 2 Jahren, vor 4 Wochen zunehmende Beschwerden im linken Bein	A. femoralis-Stenose rechts, A. femoralis-Stenose links, A. iliaca-Stenose links	-	-
21	S.G.	männl.	64	Claudicatio intermittens seit 2 Jahren	Verschluß der A. femoralis links	-	Asasantin
23	K.J.	männl.	55	zunehmende Claudicatio intermittens seit 5 Jahren	Verschluß der A. femoralis links, Stenose der A. femoralis rechts	Neo-Gilurytmal Marcumar	Neu-Giluryt-mal, Marcumar
26	H.A.	männl.	65	Claudicatio intermittens seit 5 Jahren	Verschluß der A. femoralis bds.	Marcumar	Marcumar
27	B.H.	männl.	55	zunehmende Claudicatio intermittens links seit 1 1/2 Jahren	Verschluß der A. femoralis links, Stenose der A. femoralis rechts	-	-

Fortsetzung der Tabelle 2a: ANAMNESTISCHE und DIAGNOSTISCHE DATEN sowie VORBEHANDLUNGEN der mit Buflomedil behandelten Patienten (N = 19)

Pat. Nr.	Initialen	Geschlecht	Alter (Jahre)	Anamnese	Diagnose	Begleitmedikation	
						Phase I	Phase II
30+	R.W.	männl.	65	Claudicatio intermittens seit mehreren Jahren	Stenose der A. iliaca extrema rechts, Verschluß der A. femoralis rechts, Stenose der A. femoralis links	-	-
35+	B.H.	männl.	47	zunehmende Claudicatio intermittens seit 2 Jahren	Stenosen der Aa. iliacae bds., Zustand n. Streptokinase-Therapie	-	-
36	Z.O.	männl.	66	Claudicatio intermittens links seit 1 1/2 Jahren	Verschluß der A. femoralis links	Sitosterin	Lipo-Merz Hepatofalk
40	A.J.	männl.	65	zunehmende Claudicatio intermittens links seit 3 Jahren	Verschluß der A. poplitea rechts, Stenose der A. femoralis links	-	-

+ aus der statistischen Auswertung ausgeschlossene Patienten

Tabelle 2b: ANAMNESTISCHE und DIAGNOSTISCHE DATEN sowie VORBEHANDLUNGEN der mit Pentoxifyllin behandelten Patienten (N = 21)

Pat. Nr.	Initialen	Geschlecht	Alter (Jahre)	Anamnese	Diagnose	Begleitmedikation	
						Phase I	Phase II
1	H.E.	weibl.	67	Claudicatio intermittens seit 8 Jahren	Stenose der A. iliaca links, Verschluß der A. femoralis links	Intensain Lanitop Presinol Euglucon	-
2	S.J.	männl.	47	Claudicatio intermittens seit 3 Jahren	Stenose der A. iliaca rechts	-	-
5	L.H.	männl.	57	Zunehmende Claudicatio intermittens seit 19 Monaten	A. iliaca Verschluß links	-	-
10	D.V.	weibl.	28	Akute Claudicatio intermittens seit 3 Monaten	Zustand nach Desobliteration d. A. iliaca links	Asasantin Ultralan	Asasantin Ultralan
11	K.K.	männl.	74	Zunehmende Claudicatio intermittens seit 1 Jahr	A. femoralis Verschluß rechts	-	-
15	H.R.	männl.	63	Claudicatio intermittens rechts seit 5 Jahren	A. iliaca Verschluß rechts, A. iliaca Stenose links, Verschluß der A. femoralis	Perspiran Lanitop	Perspiran Lanitop

Fortsetzung der Tabelle 2b: ANAMNESTISCHE und DIAGNOSTISCHE DATEN sowie VORBEHANDLUNGEN der mit Pentoxifyllin behandelten Patienten (N = 21)

Pat. Nr.	Initialen	Geschlecht	Alter (Jahre)	Anamnese	Diagnose	Begleitmedikation	
						Phase I	Phase II
18	P.H.	weibl.	64	Claudicatio intermittens links seit ca. 1 1/2 Jahren	Stenosen beider Aa. iliacae, A. femoralis Verschluß links	-	Agiolax
19	M.M.	männl.	40	Claudicatio intermittens seit 1 Jahr	A. femoralis Verschluß links, diabetische Mikroangiopathie	Depot-Insulin	Depot-Insulin
20	M.K.	männl.	52	Claudicatio intermittens seit 6 Monaten	Hochgradige Stenose d. A. iliaca rechts, A. femoralis-Verschluß links	Moduretik Catapresan Marcumar Minipress	Moduretik Marcumar Minipress
22+	H.F.	männl.		Zunehmende Claudicatio intermittens seit mehr als 2 Jahren	Verschluß der A. iliaca rechts	Bei Bedarf Sandoin	-
24	L.H.	männl.	67	Zunehmende Stenosierung beider Aa. femoralis	Verschluß der A. femoralis links	Euglucon Combipresan Novodigal Liporedukt	Euglucon Combipresan Novodigal Liporedukt

+ aus der statistischen Auswertung ausgeschlossene Patienten

Fortsetzung der Tabelle 2b: ANAMNESTISCHE und DIAGNOSTISCHE DATEN sowie VORBEHANDLUNGEN der mit Pentoxifyllin behandelten Patienten (N = 21)

Pat. Nr.	Initialen	Geschlecht	Alter (Jahre)	Anamnese	Diagnose	Begleitmedikation	
						Phase I	Phase II
25	A.W.	weibl.	48	Verschluß der A. poplitea links seit 6 Monaten	Verschluß der A. poplitea links	Marcumar Novodigal	Marcumar Novodigal
28	B.H.	weibl.	38	Verschluß der A. femoralis rechts seit 3 1/2 Jahren	Verschluß der A. femoralis rechts	Asasantin	Asasantin Tenormin Tensocalm
29	B.H.	männl.	66	Claudicatio intermittens rechts seit 3 Jahren	Verschluß der A. femoralis rechts	Visken	Visken
31	S.W.	männl.	46	Myokardinfarkt vor 12 Jahren, Phlebothrombose, pulmonale Hypertonie	Verschluß der A. poplitea links, Phlebothrombose	Marcumar Novodigal Isoket ret. L-Thyroxin 150	Marcumar Novodigal Isoket ret. L-Thyroxin 150
32	K.F.	männl.	59	Zunehmende Claudicatio intermittens rechts seit 7 Monaten	Verschluß der A. femoralis rechts, Mikroangiopathie bei Diabetes mellitus	Sitosterin abgesetzt, Euglucon	Euglucon 5 Presinol

Fortsetzung der Tabelle 2b: ANAMNESTISCHE und DIAGNOSTISCHE DATEN sowie VORBEHANDLUNGEN der mit Pentoxifyllin behandelten Patienten (N = 21)

Pat. Nr.	Initialen	Geschlecht	Alter (Jahre)	Anamnese	Diagnose	Begleitmedikation	
						Phase I	Phase II
33	K.F.	männl.	56	Claudicatio intermittens seit 2 Jahren	Hämodynamisch wirksame Stenose der A. femoralis rechts	Moduretik Novodigal	Novodigal Moduretik Dociton
34	M.K.	weibl.	54	Claudicatio intermittens seit 1 Jahr	iliaca-Stenose links, Stenose der A. femoralis	Ultralan	Lexotanil bei Bedarf
37	R.J.	männl.	67	Claudicatio intermittens seit 6 Jahren	Verschluß der Aa. femoralis, Unterschenkelarterienverschlüsse, Stenosen der Aa. iliacae	Briserin Novodigal	Briserin Novodigal
38	K.K.	männl.	65	Claudicatio intermittens seit 6 Jahren	Verschluß der A. femoralis rechts, Adipositas, Stenose der A. femoralis links	Marcumar	Marcumar
39	O.S.	männl.	36	Claudicatio intermittens rechts seit ca. 1 Jahr	Stenose der A. femoralis rechts, arterielle Hypertonie	Nepresol	Nepresol Dytide H

4. Verlauf der Behandlung mit Buflomedil bzw. Pentoxifyllin

a) Methodik

Der Vergleich der meßbaren Untersuchungsbefunde bei den mit Buflomedil bzw. Pentoxifyllin behandelten Patienten erfolgte mit Varianzanalysen für wiederholte Messungen (42). Um Ausgangswertunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu eliminieren, erschien ein Kovarianzanalysemodell geeignet, bei welchem die Ausgangsbefunde als Kovariable gesetzt wurden. Um den Verteilungsannahmen des angewandten Modells zu genügen, mußten die Werte logarithmisch transformiert werden.

Zum Vergleich der ordinal skalierten Befunde in beiden Behandlungsgruppen wurde Fisher's exakter Text herangezogen (41). Die Prüfung auf signifikante Änderung der Befunde innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe erfolgte mit dem Binominaltest.

Das Signifikanzniveau war mit $p = 0{,}05$ vorgegeben.

b) Ergebnisse

Über Schmerz nach Anstrengung klagten vor Behandlungsbeginn ausnahmslos alle Patienten. 5 der 15 anschließend mit Buflomedil behandelten Fälle gaben die Intensität mit mäßig, 10 mit stark an. Nach 45-tägiger Buflomeditherapie waren die Beschwerden unverändert. Erst nach 90 Tagen Behandlung mit Buflomedil hatte sich der Schmerz nach Anstrengung bei 7 Patienten von stark auf mäßig verringert, 3 Patienten gaben weiterhin starke Beschwerden an.

Ähnlich urteilten die mit Pentoxifyllin behandelten Patienten: Vor Therapiebeginn stuften 8 Patienten den Schmerz nach Anstrengung als mäßig und 12 als stark ein. Nach 90 Tagen empfanden 4 Patienten eine Linderung ihrer Schmerzen von stark auf mäßig, 8 Patienten berichteten über unverändert starken Schmerz nach Anstrengung.

Der Eintritt des Schmerzes nach Anstrengung erhöhte sich nach den Aussagen der Patienten der Buflomedilgruppe von $5{,}4 \pm 2{,}1$ auf $6{,}1 \pm 2{,}1$ Minuten nach 90 Tagen. In der Vergleichsgruppe ga-

ben die Patienten den Eintritt des Schmerzes nach Anstrengung mit durchschnittlich 4,6 ± 3,1 Minuten bei Ende der Behandlung an.

Die Frage nach einem ischämischen Restschmerz bejahten vor Behandlungsbeginn alle Patienten. Bei 7 von 15 Patienten konnte während der Behandlung mit Buflomedil die Intensität dieses Schmerzes von stark auf mäßig verringert werden; unter Pentoxifyllin gaben 2 Patienten eine Linderung von stark auf mäßig an. Die Dauer des ischämischen Restschmerzes erhöhte sich bei den mit Buflomedil behandelten Patienten von 1,6 ± 1,2 auf 1,8 ± 1,4 Minuten; unter Pentoxifyllin sank sie von 2,4 ± 1,7 auf 1,9 ± 1,6 Minuten. Ebenso wie der Schmerz nach Anstrengung wurde auch der ischämische Restschmerz überwiegend im Unterschenkel lokalisiert (14 von 15 Buflomedil- und 19 von 20 Pentoxifyllin-Patienten).

Auffällige Temperaturbefunde an den unteren Extremitäten wurden in Ruhe bei nur wenigen, nach Belastung bei nahezu bzw. mehr als der Hälfte der Patienten festgestellt (Tabelle 3). Besserungen traten in der mit Buflomedil behandelten Gruppe nur bei einem bzw. zwei Patienten auf; ebenso häufig waren Verschlechterungen. Gleiches galt für die mit Pentoxifyllin behandelten Patienten.

Die Gesamtgehstrecke konnte im standardisierten Gehstreckentest (120 Schritte/min) sowohl unter Buflomedil als auch unter Pentoxifyllin signifikant gesteigert werden. Allerdings war die Gehleistung der mit Buflomedil behandelten Patienten bereits vor Behandlungsbeginn höher: 565 ± 332 Meter im Vergleich zu 472 ± 360 Meter ($p < 0,05$). Nach 90 Tagen war die Gehstrecke bei Behandlung mit Buflomedil auf 676 ± 368 Meter, bei Gabe von Pentoxifyllin auf 569 ± 361 Meter verlängert. Die Kovarianzanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der nach Behandlungsbeginn bestimmten Werte.

Deutlich bereits vor Behandlungsbeginn unterschieden sich beide Behandlungsgruppen in der zurückgelegten Gehstrecke, ab welcher der Gehschmerz einsetzte. In der Pentoxifyllin-Gruppe begann der Schmerz nach bereits 252 ± 197 Meter, in der Buflomedilgruppe erst nach 377 ± 219 Meter. Signifikante Veränderungen bezüglich dieses Parameters waren in keiner der beiden Gruppen

Tabelle 3: TEMPERATURBEFUND vor und nach einer 90-tägigen Behandlung mit Buflomedil (N = 15) bzw. Pentoxifyllin (N = 20)

Untersuchung	Temperaturbefund in der mit Buflomedil behandelten Gruppe						Temperaturbefund in der mit Pentoxifyllin behandelten Gruppe					
	vor Beh.		nach 90 Tagen		Besserungen	Verschlechterungen	vor Beh.		nach 90 Tagen		Besserungen	Verschlechterungen
	warm	kühl	warm	kühl			warm	kühl	warm	kühl		
in Ruhe untere Extr. rechts	14	1	15	-	1	-	17	3	19	1	2	-
untere Extr. links	14	1	15	-	1	-	17	3	16	4	1	2
nach Belastung untere Extr. rechts +)	8	7	9	6	1	-	12	7	13	6	3	2
untere Extr. links +)	5	10	5	10	2	2	10	9	10	9	2	2

+) bei einem mit Pentoxifyllin behandelten Patienten fehlten die entsprechenden Angaben

festzustellen.

Bei Abschluß der Beobachtungszeit konnte die Gehstrecke, ab welcher der Gehschmerz einsetzte, unter Pentoxifyllin auf 269 ± 216 Meter, unter Buflomedil auf 407 ± 233 Meter gesteigert werden ($p > 0,10$; Abbildung 1).

Die Ergebnisse des Ruhe-Oszillogrammes blieben vor und nach der Therapie in der mit Buflomedil wie in der mit Pentoxifyllin behandelten Gruppe nahezu unverändert. Verschlechterungen der Befunde traten bei den Patienten, die Buflomedil erhielten, bis zu 2-, in der Vergleichsgruppe bis zu 4mal auf. Besserungen gaben 1 bzw. 2 Patienten an (Tabelle 4 a/b).

Im Belastungsoszillogramm nahm die Dauer der negativen Belastungsreaktion nach 40maligem Zehenstand unter Buflomedil- wie unter Pentoxifyllin-Behandlung ab ($p < 0,05$); Gruppenunterschiede konnten nicht festgestellt werden. Die Dauer der negativen Belastungsreaktion nach 20maliger Kniebeuge sank bei den mit Buflomedil behandelten Patienten tendenziell ab, in der Pentoxifyllin-Gruppe stiegen die Werte an. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind als zufällig zu bezeichnen ($p > 0,05$; Tabelle 5).

Der am rechten Oberschenkel bestimmte oszillometrische Index fiel unter Buflomedil geringfügig ab, unter Pentoxifyllin stiegen die Werte leicht an ($p > 0,05$, Abb. 2).

Stärker waren diese Tendenzen bei den Messungen am linken Oberschenkel ausgeprägt. Hier war der Unterschied zwischen den in der Pentoxifyllin-Gruppe ansteigenden und den in der Buflomedil-Gruppe abfallenden Werte als signifikant zu bezeichnen ($p < 0,03$ Abb. 2). Bildet man die Durchschnitte der oszillometrischen Indizes an der linken und der rechten Extremität (für jeden Patienten), so zeigten sich keine signifikant voneinander abweichenden Tendenzen.

Hinsichtlich der am Unterschenkel proximal und distal bestimmten oszillometrischen Indizes waren keine relevanten Veränderungen und keine Gruppenunterschiede festzustellen (Abb. 3 und 4). Die über alle Lokalisationen für jeden Patienten ermittelten oszillometrischen Indizes blieben ebenso praktisch konstant ($p > 0,10$; Abb. 5).

Tabelle 4a: Ergebnisse des Ruhe-Oszillogramms

Lokalisation	Buflomedil (N=14) ++)							
	vor Behandlung			nach 90 Tagen				
	Ampl. normal	Ampl. reduziert	Ampl. nicht vorh.	Ampl. normal	Ampl. red.	Ampl. nicht vorh.	Besser-ungen	Ver-schlech-terungen
O.Schenkel re.+)	7	7	-	7	7	-	-	-
O.Schenkel li.+)	4	10	-	4	10	-	-	-
U.Schenkel prox. re.+)	4	10	-	4	10	-	-	-
U.Schenkel prox. li.+)	3	11	-	7	12	-	-	1
U.Schenkel dist. re.+)	3	10	1	9	1o	1	2	-
U.Schenkel dist. li.+)	1	11	2	2	11	1	2	-

+) bei 1 Patienten der Pentoxifyllin-Gruppe fehleten die entsprechenden Angaben

++)bei 1 Patienten der Buflomedil-Gruppe fehlten die entsprecheden Angaben

Tabelle 4 : Ergebnisse des Ruhe-Oszillogramms

Lokalisation	Pentoxifyllin (N=20)							
	vor Behandlung			nach 90 Tagen				
	Ampl. normal	Ampl. red.	Ampl. nicht vorh.	Ampl. normal	Ampl. red.	Ampl. nicht vorh.	Besserungen	Verschlechterungen
O.Schenkel re.+)	9	10	-	8	11	-	-	1
O.Schenkel li.+)	9	10	-	8	10	1	-	2
U.Schenkel prox. re.+)	9	10	-	8	10	1	-	2
U.Schenkel prox. li.+)	2	12	-	6	12	1	-	2
U.Schenkel dist. re.+)	4	10	-	6	12	2	-	4
U.Schenkel dist. li.+)	6	12	2	5	14	1	2	2

+) bei 1 Patienten der Pentoxifyllin-Gruppe fehlten die entsprechenden Angaben

++) bei 1 Patienten der Buflomedil-Gruppe fehlten die entsprechenden Angaben

Tabelle 5: Ergebnisse des BELASTUNGSOSZILLOGRAMMS (arithm. Mittelwerte ± Standardabweichungen)

	Buflomedil				Pentoxifyllin			
	vor Beh.		nach 90 Tagen		vor Beh.		nach 90 Tagen	
	N	Minuten	N	Minuten	N	Minuten	N	Minuten
neg. Belastungs reaktion nach 40 X Zehenstand	14	3,2±1,9 (0,5-5,0)	14	2,6±1,7 (0,5-5,0)	18	3,2±1,6 (1,5-5,0)	19	2,7±1,8 (0,25-5,0)
neg. Belastungs-reaktion nach 20 X Kniebeuge	10	3,4±1,9 (0,5-5,0)	10	2,4±2,0 (0,5-5,0)	10	2,3±1,7 (0,5-5,0)	10	3,4±1,8 (1,0-5,0)

Die Doppler-Ultraschallmessungen an der Arteria tibialis posterior zeigten in beiden Behandlungsgruppen eine steigende Tendenz, die bei den mit Buflomedil behandelten Patienten als signifikant zu bezeichnen waren, in der Pentoxifyllin-Gruppe waren die Zunahmen zufälliger Natur (Abb. 6). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte nicht gesichert werden ($p > 0,10$).

Berechnete man pro Patient den Quotienten aus Doppler-Ultraschall und systolischem Blutdruck, so zeigte sich an den linken Extremitäten unter Buflomedil eine signifikante Zunahme von $0,65 \pm 0,23$ auf $0,7 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). In der Pentoxifyllin-Gruppe blieben die Werte mit $0,66 \pm 0,23$ vor und $0,67 \pm 0,25$ nach 90 Tagen praktisch konstant. An den rechten Extremitäten waren keine nennenswerten Veränderungen festzustellen (Abb. 7).

Die relativ geringe Zunahme der Quotienten aus Doppler-Ultraschall-Messung und systolischem Blutdruck in der Buflomedil-Gruppe war begründet durch einen Anstieg des systemischen Druckes in der zweiten Behandlungsphase. Der systolische Druck nahm unter Buflomedil ausgehend von 155 ± 25 auf 160 ± 35, der diastolische von 87 ± 11 auf 92 ± 11 mm Hg nach 90 Tagen zu. Unter Pentoxifyllin sank der systolische Blutdruck von 153 ± 25 auf 149 ± 19, der diastolische blieb mit 91 ± 10 vor und mit 91 ± 13 mm Hg bei Ende der Beobachtung konstant. Die tendenziellen Blutdruckveränderungen hatten zufälligen Charakter, Gruppenunterschiede waren nicht zu sichern ($p > 0,10$, Abb. 8).

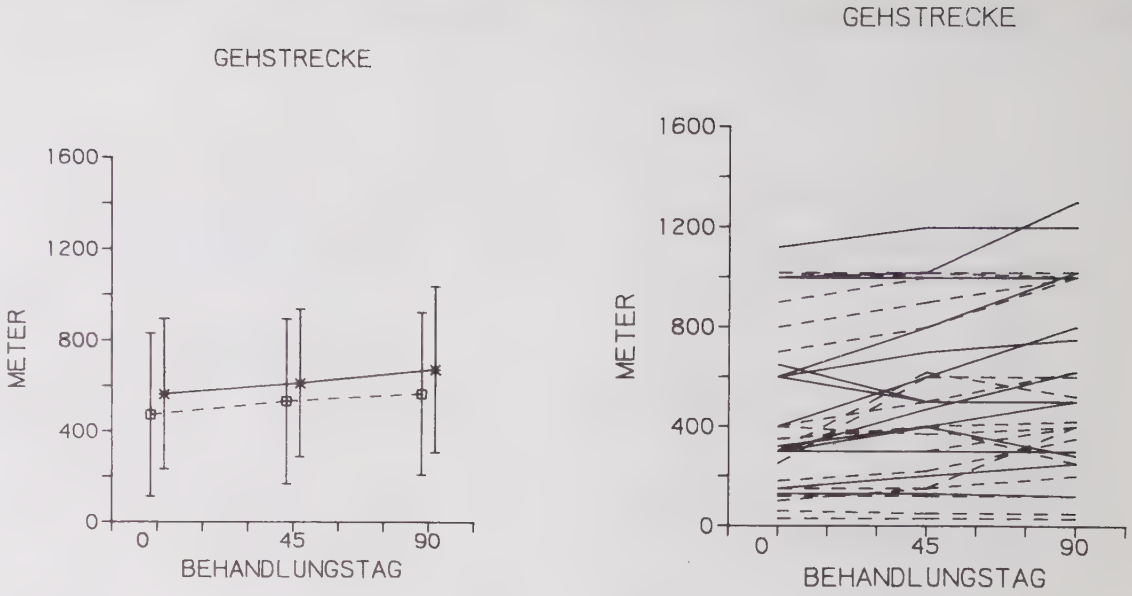
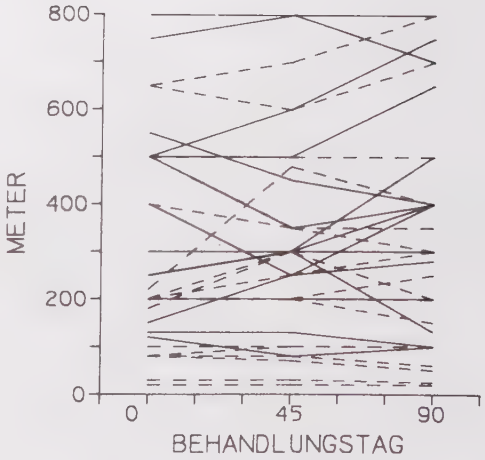


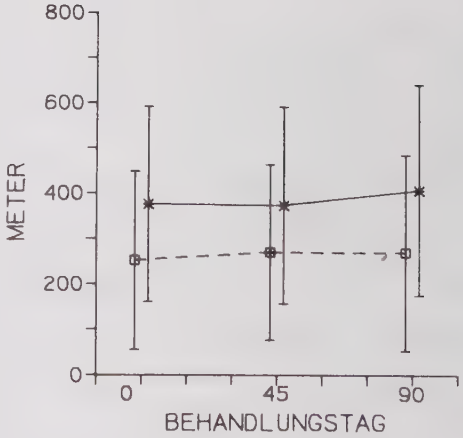
Abbildung 1: Einzelwerte, arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse des standardisierten Gehtests.
durchgezogene Linie, Symbol *: Werte der mit Buflomedil behandelten Patienten (N=15)
gestrichelte Linie, Symbol □: Werte der mit Pentoxifyllin behandelten Patienten (N=20) .

Fortsetzung der Abbildung 1 :

EINSETZEN DER SCHMERZEN NACH METERN



EINSETZEN DER SCHMERZEN NACH METERN



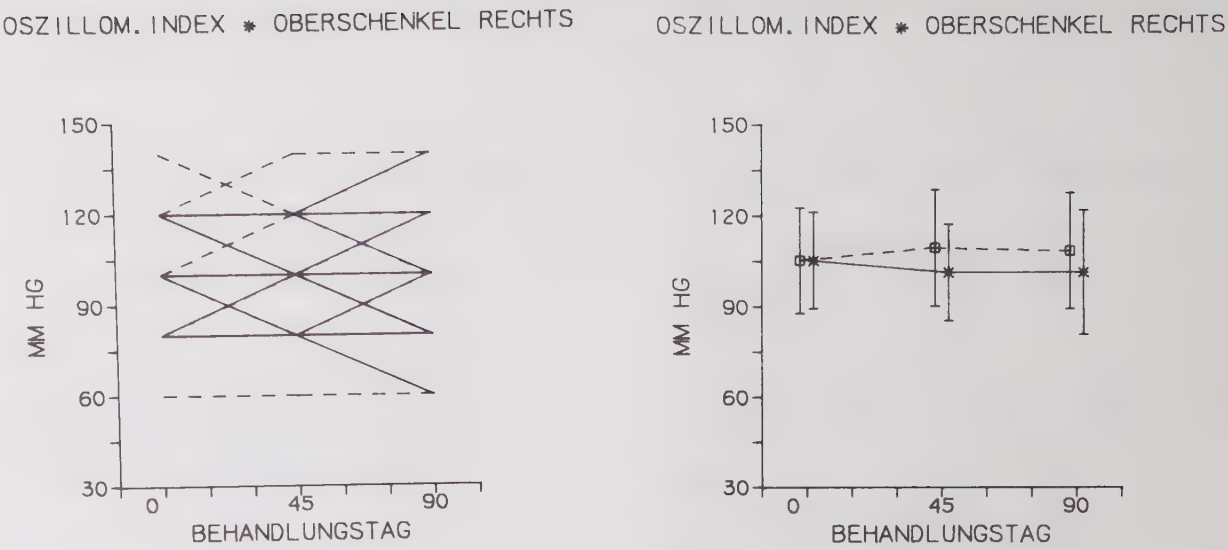
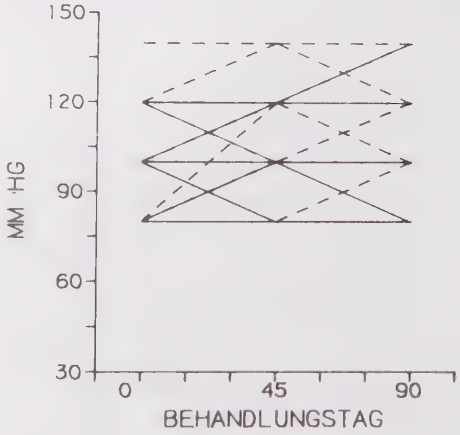


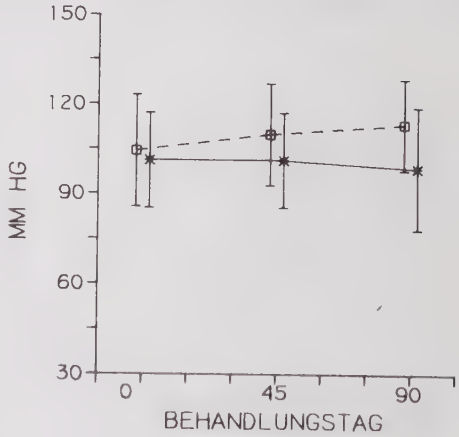
Abbildung 2: Einzelwerte, arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen des am Oberschenkel bestimmten oszillometrischen Indexes.
durchgezogene Linie, Symbol *: Werte der mit Buflomedil behandelten Patienten (N=15).
gestrichelte Linie, Symbol □: Werte der mit Pentoxifyllin behandelten Patienten (N=19).

Fortsetzung der Abbildung 2:

OSZILLOM. INDEX * OBERSCHENKEL LINKS

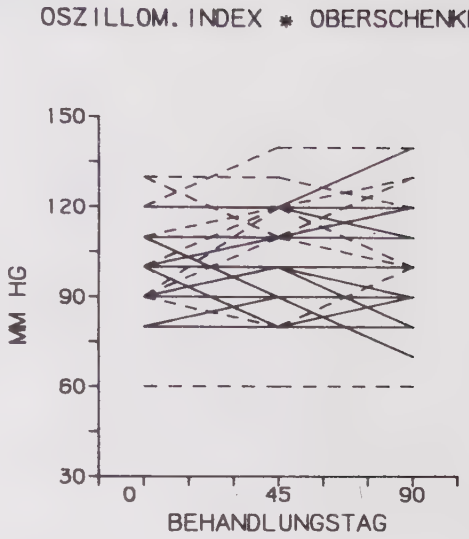


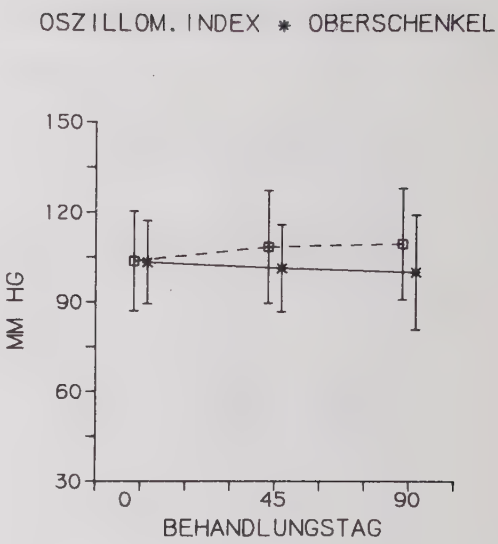
OSZILLOM. INDEX * OBERSCHENKEL LINKS



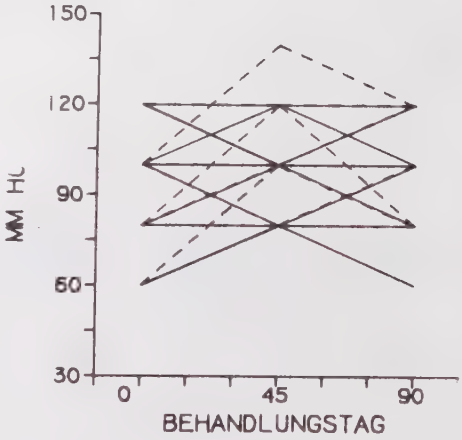
N = 18

Fortsetzung der Abbildung 2 :





OSZILLOM. INDEX * U. SCHENKEL PROX. RECHTS



OSZILLOM. INDEX * U. SCHENKEL PROX. RECHTS

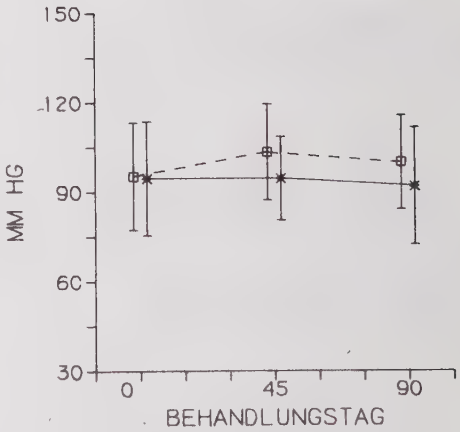
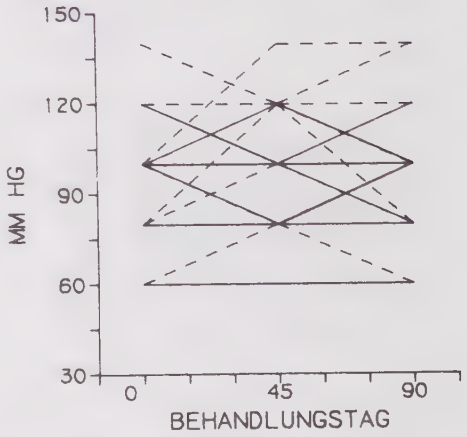


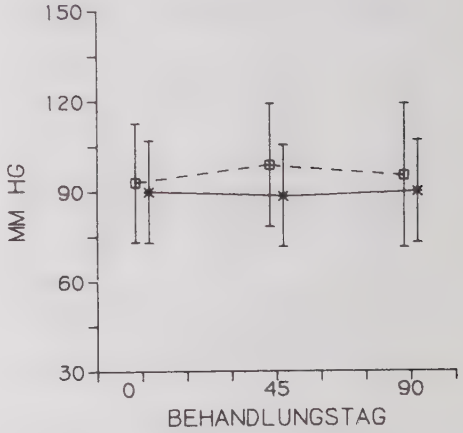
Abbildung 3 : Einzelwerte, arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen des am Unterschenkel proximal bestimmten oszillometrischen Indexes.
durchgezogene Linie ,Symbol * : Werte der mit Buflomedil behandelten Patienten (N=15).
gestrichelte Linie , Symbol □ : Werte der mit Pentoxifyllin behandelten Patienten (N=17).

Fortsetzung der Abbildung 3 :

OSZILLOM. INDEX * U. SCHENKEL PROX. LINKS

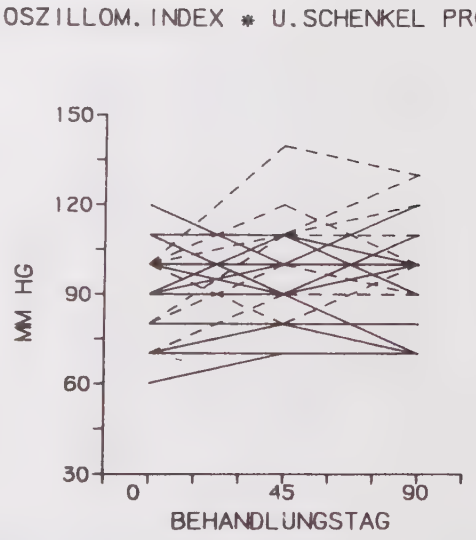


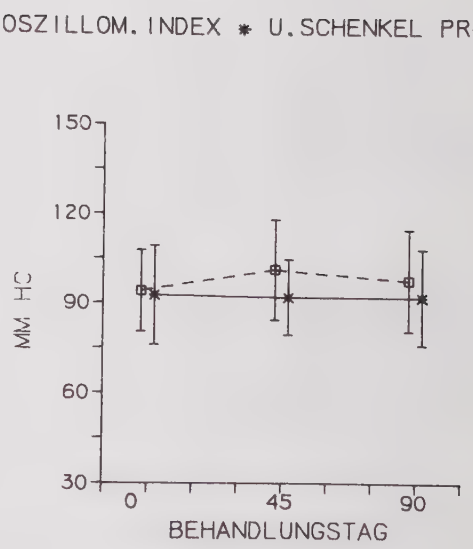
OSZILLOM. INDEX * U. SCHENKEL PROX. LINKS



_____ N = 14

Fortsetzung der Abbildung 3:





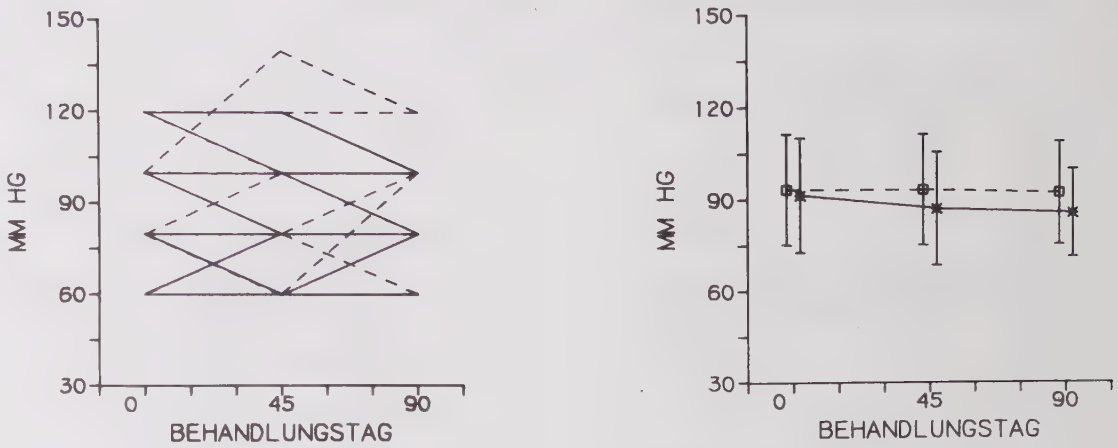
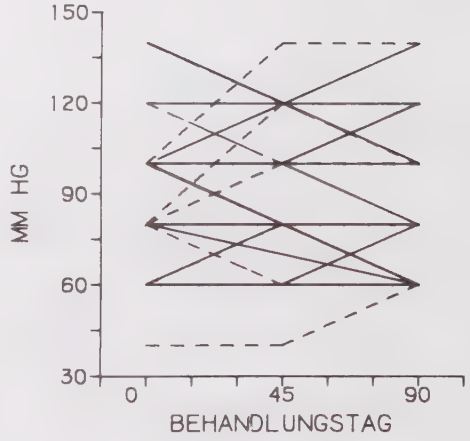


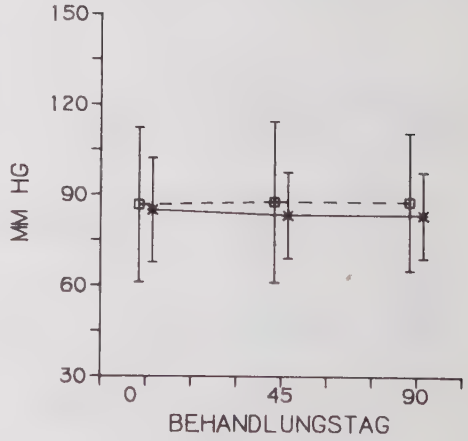
Abbildung 4: Einzelwerte, arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen des am Unterschenkel distal bestimmten oszillometrischen Indexes.
durchgezogene Linie ,Symbol * : Werte der mit Buflomedil behandelten Patienten (N=14).
gestrichelte Linie , Symbol □ : Werte der mit Pentoxifyllin behandelten Patienten (N=18).

Fortsetzung der Abbildung 4:

OSZILLOM. INDEX * U.SCHENKEL DIST.LINKS

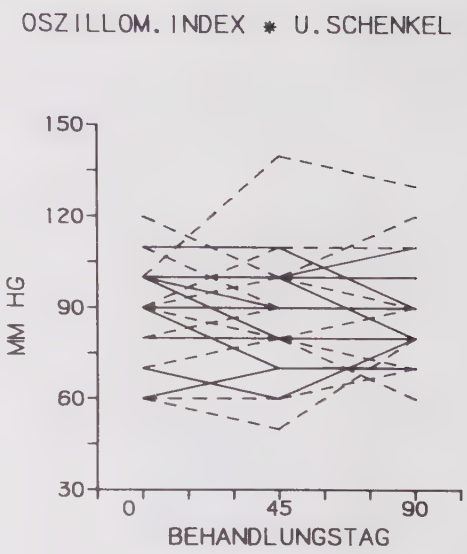


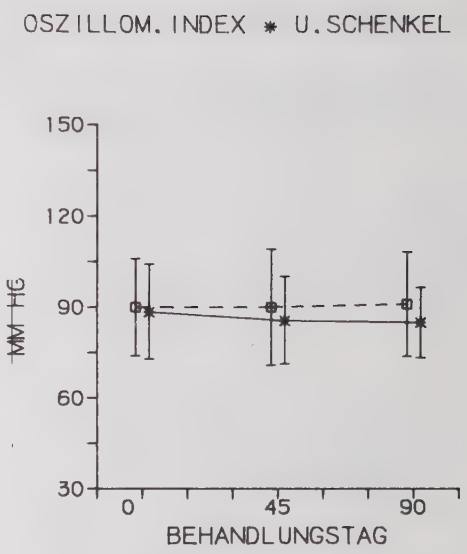
OSZILLOM. INDEX * U.SCHENKEL DIST.LINKS



_____ N = 12

Fortsetzung der Abbildung 4:





N = 19

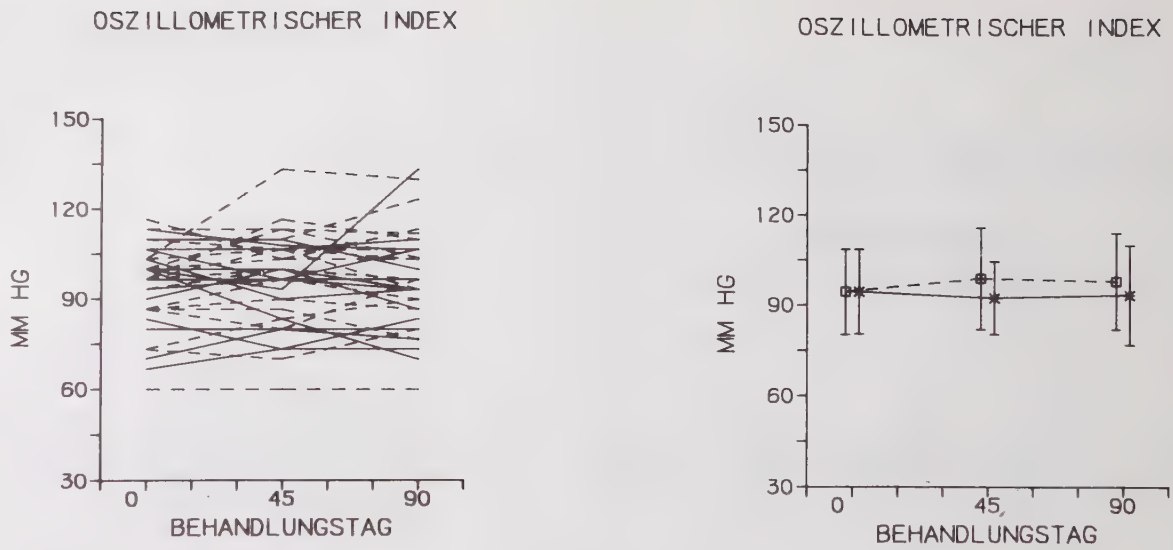
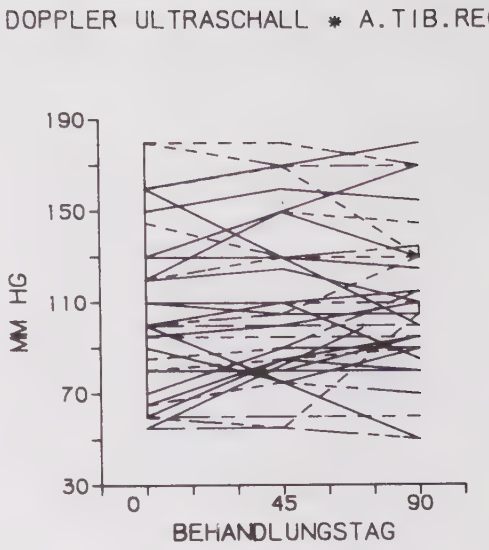


Abbildung 5 : Einzelwerte, arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Durchschnittswerte der am Oberschenkel sowie Unterschenkel distal und proximal bestimmten oszilometrischen Indizes

durchgezogene Linie, Symbol * : Werte der mit Buflomedil behandelten Patienten (N=15).

gestrichelte Linie, Symbol □ : Werte der mit Pentoxifyllin behandelten Patienten (N=20).



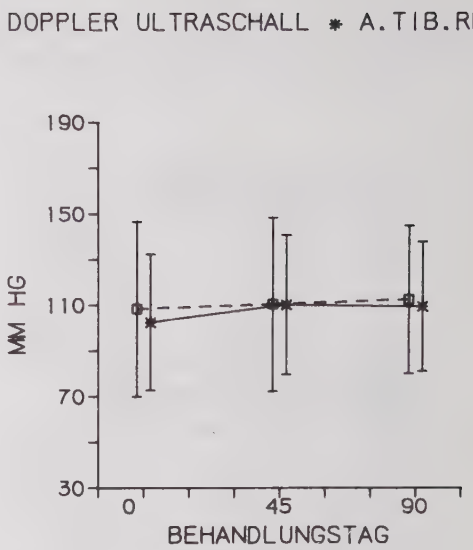
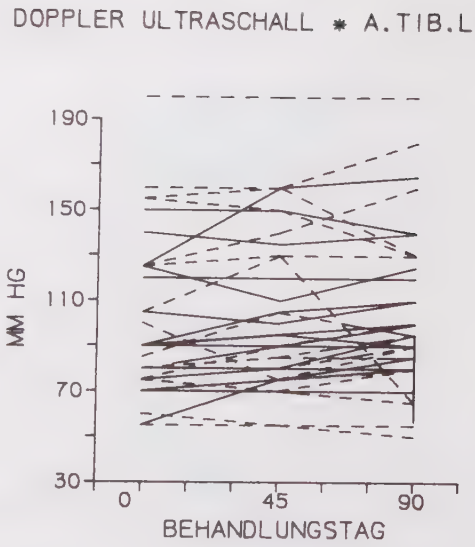
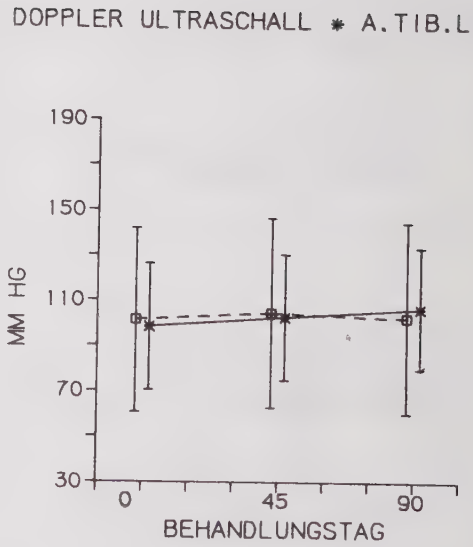
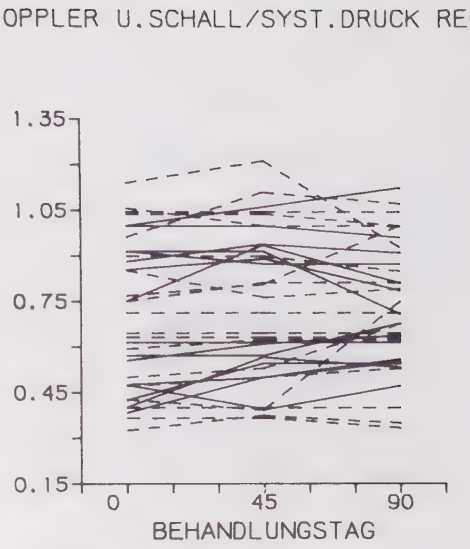


Abbildung 6 : Einzelwerte, arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der an der Arteriatibialis posterior mit der Doppler Ultraschall Methode gemessenen Werte
durchgezogene Linie , Symbol * : Werte der mit Buflomedil behandelten Patienten (N=15).
gestrichelte Linie , Symbol □ : Werte der mit Pentoxifyllin behandelten P tienten (N=19).

Fortsetzung der Abbildung 6:







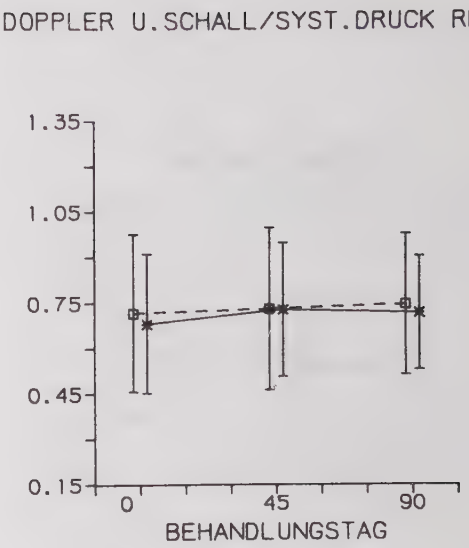
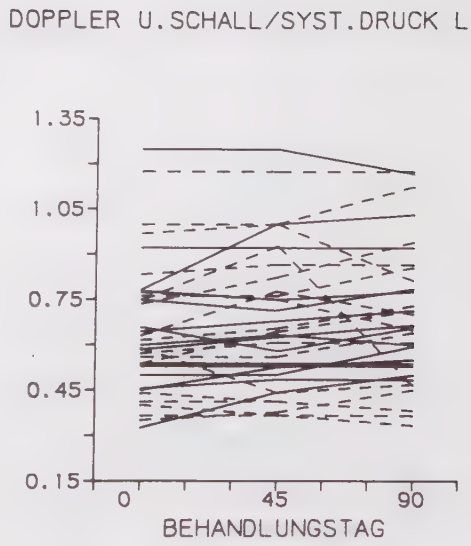
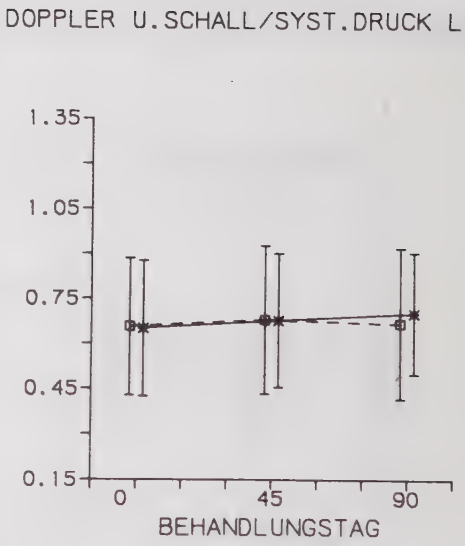
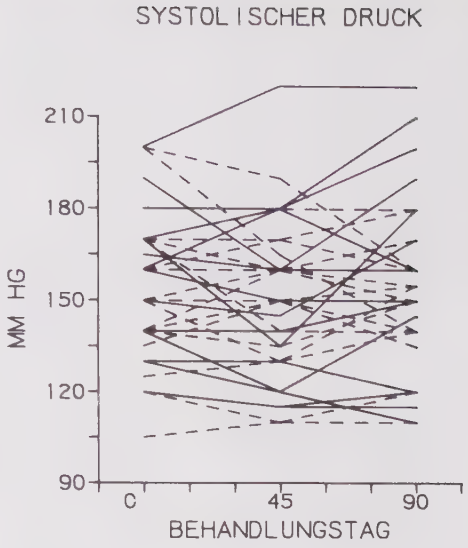


Abbildung 7 : Einzelwerte, arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der auf den systolischen Blutdruck bezogenen Doppler-Ultraschall-Bestimmungen .
durchgezogene Linie, Symbol *: Werte der mit Buflomedil behandelten Patienten (N=15).
gestrichelte Linie , Symbol □: Werte der mit Pentoxifyllin behandelten Patienten (N=19).

Fortsetzung der Abbildung 7:







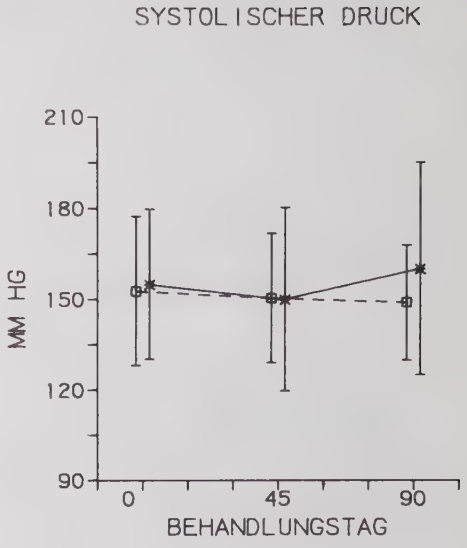
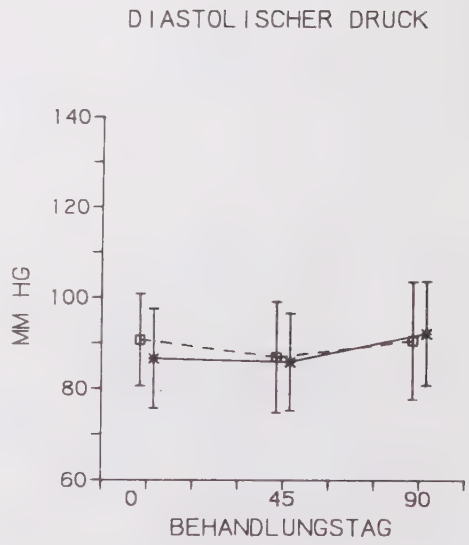


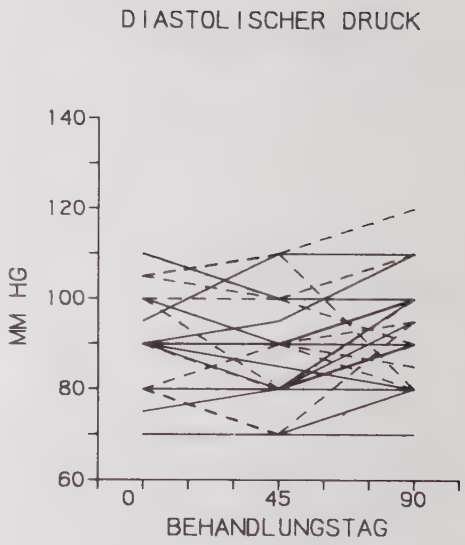
Abbildung 8 :Einzelwerte, arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutdruckwerte.

durchgezogene Linie, Symbol * : Werte der mit Buflomedil behandelten Patienten (N=15).

gestrichelte Linie , Symbol □ : Werte der mit Pentoxifyllin behandelten Patienten (N=20).

Fortsetzung der Abbildung 8:





IV. Diskussion

Das Ziel der konservativen Behandlung der arteriellen Verschlußkrankheit ist die Durchblutungssteigerung. In den letzten Jahren hat sich das wissenschaftliche Interesse auf diesem Sektor sowohl auf die Gefäßwand als auch den Gefäßinhalt, das Blut und seine Fließeigenschaften konzentriert. Durch eine Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes infolge Senkung der Vollblutviskosität und Zunahme der Erythrozytenverformbarkeit wurde ein positiver therapeutischer Effekt bei der arteriellen Verschlußkrankheit angestrebt (11,26). Neben Substanzen, die direkt auf die Gefäßwand einwirken, wie Papaverinderivate und Substanzen, die über eine Defibrinierung das Fließverhalten des Blutes bessern, haben heute solche Substanzen eine größere Verbreitung gefunden, die sowohl auf die Gefäßwand als auch auf die Fließeigenschaften des Blutes einwirken. So erklärt sich die Wirkung von Pentoxifyllin (Trental), einem Xanthinderivat, sowohl über eine periphere Wirkung als auch über eine Senkung der Vollblutviskosität und Zunahme der Erythrozytenverformbarkeit (36,37).

VÖLKER (36) behandelte in einer Doppelblindstudie je 25 Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlußkrankheit im Stadium II nach Fontaine während einer vierwöchigen stationären Behandlung mit Pentoxifyllin (Trental 400, 1200 mg/die) oder mit einem Placebo-Präparat. Parameter waren die standardisierte Gehstrecke und die reaktive Hyperämiezeit in der Ratschowschen Lagerungsprobe. Die standardisierte Gehstrecke wurde nach 10, 21 und 28 Tagen kontrolliert.

Die Auswertung der Gehstreckenveränderungen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen zugunsten von Pentoxifyllin. Die reaktive Hyperämiezeit bei der Ratschowschen Lagerungsprobe war unter und nach der Therapie in der Verum-Gruppe signifikant kürzer als in der Placebo-Gruppe.

Graf von WESTPHALEN (37) behandelte 73 Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit im Stadium II - IV nach Fontaine mit Pentoxifyllin (Trental 400, 800 - 1200 mg/die) über eine

mittlere Zeit von 2 - 3 Monaten vorwiegend unter stationären Bedingungen. An Parametern wurde die Gehleistung, die Faustschlußprobe bzw. Lagerungsprobe mit reaktiver Hyperämiezeit sowie das Abklingen des Ruheschmerzes und das Abheilen trophischer Störungen herangezogen. Die Ergebnisse zeigten, daß es bei allen gewählten Parametern unter der Therapie mit Pentoxifyllin zu einer signifikanten Besserung kam. An Nebenwirkungen gaben 12 von 73 Patienten berbauchbeschwerden, Übelkeitsgefühl sowie Schwindel und Augenflimmern an.

TRAUMANN (29) behandelte 102 Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit im Stadium II, III und auch IV nach Fontaine mit Pentoxifyllin. 11 der 102 Patienten gaben Nebenwirkungen wie Schwindelerscheinungen, leichte Kopfschmerzen, Übelkeit und Brechreiz unter und nach Infusionen an. 1 Patient mit Zustand nach Myokardinfarkt klagte unter den Infusionen über Stenokardien. Die Nebenwirkungen waren in keinem Fall andauernd. Insgesamt konnte bei 34 von 35 Patienten im Stadium III nach Fontaine der Ruheschmerz beseitigt werden und bei 4 von 32 Patienten im Stadium IV nach Fontaine die Gangrän bzw. das Ulcus cruris zur Abheilung gebracht werden. Bei 18 dieser Patienten zeigte sich zusätzlich eine Heilungstendenz der bestehenden trophischen Störungen. Insgesamt konnte bei 84 % der behandelten Patienten die Gefäßkrankheit durch Pentoxifyllin gebessert werden, wobei in 30 % nahezu Beschwerdefreiheit erreicht wurde.

Eine Doppelblindstudie mit Pentoxifyllin (Trental) bei arterieller Verschlußkrankheit und Diabetes mellitus führte auch SCHUBOTZ durch (32), wobei je 25 Patienten Pentoxifyllin und je 25 Patienten Placebo über 6 - 8 Wochen erhielten. Überprüft wurden klinische Parameter wie Ruheschmerz, Parästhesien, Hautdurchblutung die Ratschowsche Lagerungsprobe und die Gehstrecke. Die Auswertung der Ergebnisse ergab eine statistisch gesicherte Besserung der Lagerungsprobe, eine Abnahme der Parästhesie und eine Gehstreckenverlängerung unter Pentoxifyllin. Objektivierbare Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Eine ähnliche klinische Studie führte ANGELKORT mit Pentoxifyllin (1200 - 1600 mg/die) an 33 Patienten im Stadium II - IV nach Fontaine durch (1). Als Parameter diente das Verhalten der Mikrozirkulation

gemessen mittels der 133-Xenon-Muskelclearance in Ruhe und nach reaktiver Hyperämie, der poststenotische Druck, die Oszillogramme und die Gehstrecke. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte eine signifikante Zunahme der nutritiven Muskeldurchblutung (133-Xenon-Muskelclearance), eine signifikante Zunahme des poststenotischen Druckes sowie eine signifikante Zunahme der Gehleistung und Abnahme des Ruheschmerzes. Weitere positiv verlaufende Studien liegen von KELLNER (23), BAUMANN (3), CAESAR (6) und anderen Autoren vor.

Über Buflomedilhydrochlorid liegen zahlreiche Publikationen aus Frankreich vor; das Präparat wird dort häufig zur Behandlung von arteriellen Durchblutungsstörungen eingesetzt.

So verabreichte GOURNAY (15) in einem Doppelblindversuch 20 Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit im Stadium II und III nach Fontaine Buflomedilhydrochlorid intravenös, wobei täglich 2mal eine Ampulle gespritzt wurde. Als Referenzsubstanz diente das ebenfalls intravenös zu verabreichende Trimethoxy-2,4,6-Phenyl-Pyrrolidino-3-Propyl-Keton-Chlorhydrat in einer Dosierung von zweimal 0,05 g pro Tag. Parameter waren die Gehstrecke, die reaktive Hyperämie nach Lagerungsprobe sowie das Abklingen des Ruheschmerzes. 8 Patienten mußten wegen nicht substanzbezogener Gründe aus der Studie ausgeschlossen werden. Die Auswertung der Ergebnisse ergab, daß Buflomedilhydrochlorid im Gegensatz zu der Referenzsubstanz bei 8 Patienten zu einer wesentlichen Besserung führte. Bei 2 Patienten hatten beide Substanzen eine ähnliche Wirkung und bei 2 Patienten zeigte sich die Referenzsubstanz in der klinischen Wirksamkeit dem Buflomedil überlegen.

CLOAREC (8) behandelte 73 Patienten mit Buflomedilhydrochlorid, 48 Patienten hatten eine arterielle Verschlußkrankheit, 9 Patienten hatten eine Akrozyanose, 8 Patienten ein Raynaud-Syndrom und 18 Patienten verschiedenartige arterielle Durchblutungsstörungen. Buflomedilhydrochlorid wurde bei 54 Patienten oral in einer Dosis von 450 mg pro Tag gegeben; 17 Patienten erhielten neben den Tabletten zusätzlich intramuskulär oder intravenös Buflomedilhydrochlorid gespritzt. Zwei Patienten erhielten Buflomedilhydrochlorid nur parenteral. Parameter waren unter ande-

rem das Abheilen trophischer Ulcerationen, der Rückgang einer bestehenden Akrozyanose, eine eintretende Wärme der Extremitäten sowie die Gehstrecke und der oszillometrische Index des Oszillogramms. Die Auswertung der Ergebnisse ergab bei diesen Patienten eine statistisch signifikante Verlängerung der Gehstrecke und eine deutliche Erwärmung der Extremitäten nach Buflomedilhydrochlorid als Parameter der gesteigerten Hautdurchblutung. Der oszillometrische Index zeigte indes nur bei einem Teil der so behandelten Patienten eine signifikante Besserung.

GOUIN (14) behandelte 26 Patienten mit Dekubitus und anderen trophischen Läsionen der Haut mit einem Durchschnittsalter von 76 Jahren. Die Patienten erhielten täglich zwei Injektionen von 50 mg Buflomedilhydrochlorid intravenös oder intramuskulär. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 21 Tage. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, daß bei diesen chronisch kranken, bettlägerigen Patienten unter der Therapie in 34 % eine deutliche Besserung sowie in 23 % eine leichte Besserung erzielt werden konnte. Eine Verschlechterung der trophischen Störungen trat während der Behandlungsperiode bei keinem Patienten ein.

GRELLET (16) überprüfte an 10 Patienten, die arteriografiert werden mußten, die Wirkung von intravenös verabreichtem Buflomedilhydrochlorid auf die Weite der arteriellen Strombahn. Das Alter der Patienten lag zwischen 46 und 64 Jahren. Zunächst wurde hierbei eine Arteriografie der unteren Extremitäten mit einem üblichen Kontrastmittel (Radioselectan) angefertigt. 7 bis 12 Minuten später wurden 100 oder 200 mgBuflomedilhydrochlorid langsam intravenös verabreicht und exakt 8 Minuten nach Ende der intravenösen Gabe von Buflomedilhydrochlorid unter den gleichen Bedingungen eine zweite Arteriografie durchgeführt. Die Auswertung der angefertigten Arteriogramme ergab bei 7 der 10 Patienten nach Buflomedilhydrochlorid eine deutliche Weitstellung der Arteriolen sowie bei 4 der 10 Patienten eine vermehrte Kapillarperfusion. An den großen Gefäßen zeigte sich keine wesentliche Befundänderung.

In einer ähnlichen Weise untersuchte CHERMET (7) an 26 Patienten in Narkose den Einfluß von Buflomedilhydrochlorid auf die

arterielle Strombahn anhand von Arteriogrammen. 22 dieser 26 Patienten zeigten atheromatöse Veränderungen der Gefäße im Bereich der unteren Extremitäten. Die Wirkung von Buflomedilhydrochlorid wurde bei 19 Patienten mit der Wirkung anderer gefäßaktiver Substanzen verglichen. Verglichen wurde Buflomedilhydrochlorid mit Cyclandelat, Nicotinat(Complamin), Tolazolin (Priscol), Naftidrofuryl (Dusodril), Magnesiumsulfat, Dichlorethanate von Diisopropylalamin und Nicametatcitrat. Verabreicht wurden je 2 Ampullen Buflomedilhydrochlorid (100 mg).

Die Auswertung der Arteriogramme ergab folgende Ergebnisse: Der Vergleich der Arteriogramme von 4 Patienten nach Kontrastmittelgabe und nach Gabe von Buflomedilhydrochlorid zeigte bei allen 4 Patienten unter Buflomedilhydrochlorid eine deutliche Weitstellung der dargestellten Gefäße gegenüber der reinen Kontrastmittelgabe. Der Vergleich der Arteriogramme von weiteren 4 Patienten zeigte,nach Gabe von Cyclandelat und von Buflomedilhydrochlorid,bei allen 4 Patienten eine deutliche Weitstellung der dargestellten Gefäße unter Gabe von Buflomedilhydrochlorid gegenüber Cyclandelat. Ähnlich verliefen die vergleichenden Untersuchungen von Buflomedilhydrochlorid mit Tolazolin, Dichlorethanat von Diisopropylamin, Naftidrofuryl, Magnesiumsulfat und Nicametatnitrat. Ein gleicher Effekt wie mit Buflomedilhydrochlorid wurde nur mit der reaktiven Hyperämie nach Stauung der entsprechenden Extremität erzielt.

Neben Pentoxifyllin und Buflomedilhydrochlorid gibt es noch eine Reihe von Substanzen, denen bei oraler Gabe eine Durchblutungssteigerung bei vorliegender arterieller Verschlußkrankheit zugeschrieben wird. Zu diesen Substanzen zählen Cinnarizin (Stutgeron), Benzyclan (Fludilat), Flunarizin (Sibelium) und Xantinolnicotinat (Complamin) sowie weitere Nicotinsäurederivate. Über eine Erniedrigung der Viskosität durch Defibrinierung wirkt Ancrod (Arwin). Aus der Vielzahl der Publikationen der betreffenden Substanzen seien einige aufgeführt. So berichtete WILCKE (40) über 85 Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen, die er mit Cinnarizin behandelte. 56 dieser 85 Patienten wurden ambulant über 12 Wochen beobachtet, wobei die Gewähr bestand, daß die Patienten die Substanz regelmäßig

einnahmen. Die Dosis betrug täglich 75 mg entsprechend 3 x 1 Tablette pro Tag. Wesentliche Parameter für die Wirksamkeit der Substanz war die Bestimmung der Hirndurchblutung mit Isotopen (131-J-Hippuran). Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, daß es bei 71 % der untersuchten Patienten innerhalb kurzer Zeit zu einer subjektiven Besserung kam, wohingegen 29 % der Patienten keine Beeinflussung ihrer Beschwerden angaben. Die Bestimmung der Hirndurchblutung ergab erst nach mehreren Wochen regelmäßiger Cinnarizin-Einnahme bei 63,5 % der Patienten eine objektivierbare Besserung.

BATTKE (2) behandelte 21 austrainierte Patienten mit angiographisch gesicherten Verschlüssen bzw. hochgradigen Stenosen einer oder mehrerer Becken- bzw. Oberschenkelarterien im Stadium II nach Fontaine mit Benzyclan (Fludilat). Die Untersuchung wurde als Doppelblindversuch durchgeführt. 8 Patienten erhielten Placebo, 13 Patienten Benzyclan beginnend in der 1. Woche mit einer Dosis von 300 mg pro Tag, ab der 2. Woche steigernd auf 600 mg pro Tag. Parameter waren die Gehstrecke sowie die Xenon-133-Muskelclearance. Die Auswertung ergab für die Verum-Gruppe eine signifikante Zunahme der untersuchten Parameter um ca. 15 - 20 %. Ähnliche Ergebnisse erzielte RUDOFSKY (38) mit Flunarizin an einer kleinen Patientenzahl mit arterieller Verschlußkrankheit im Stadium II nach Fontaine; 14 Patienten erhielten in einem offenen Versuch 24 mg Flunarizin als Tabletten. Parameter waren die Gehstrecke, der Laktat-Pyruvat-Quotient vor und nach selektiver Wadenergometrie und die Venenverschlußplethysmographie. Die Auswertung der Untersuchungen ergab, daß es zu einer signifikanten Steigerung der Gehstrecke kam. Darüber hinaus verringerte sich die metabolische Azidose der erkrankten Extremität, gemessen am venösen Laktat-Pyruvat-Quotienten signifikant, desgleichen verringerte sich die peak flow time in der Venenverschlußplethysmographie signifikant.

Entgegen den bisher ausgeführten positiven Ergebnissen zeigten die eingehenden Untersuchungen von HANSTEEN und LORENTSEN (18) an 127 Patienten, daß es unter einer Therapie mit Xantinolnicotinat (Complamin) und anderen Nikotinsäurederivaten zu

keiner signifikanten Besserung der Muskeldurchblutung kam und daß es, wie die venenverschlußplethysmographischen Untersuchungen ergaben, sogar unter Belastung (reaktive Hyperämie) zu einer Verschlechterung der minderdurchbluteten Muskulatur infolge eines steal effect kommen kann.

Überwiegend positive Mittelungen über Ancrod in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten im Stadium III und IV nach Fontaine sind in der Literatur häufiger zu finden (11, 43, 34, 31). So behandelte RUDOFSKY (31) 15 Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit im Stadium II und IV nach Fontaine. Von den 17 amputationsgefährdeten Extremitäten mit langstreckigen arteriellen Kombinationsverschlüssen konnten akut 11 klinisch gebessert werden. Bei 8 Gliedmaßen wurde darüber hinaus auch die Hämodynamik im Sinne einer Verbesserung der Durchblutungsreserve günstig beeinflußt. Die erzielten klinischen und hämodynamischen Erfolge konnten bei dieser Gruppe von Patienten über 7 Monate dokumentiert werden.

Entgegen diesen positiven Berichten stehen die Ergebnisse einer randomisierten doppelblind durchgeführten Studie mit Ancrod bei 27 Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit im Stadium III und IV nach Fontaine, über die kürzlich LOWE (24) berichtet hat. Ancrod wurde hier, wie auch das Placebo (physiologische Kochsalzlösung) intravenös verabreicht. Die Ergebnisse zeigten, daß bezüglich des Schmerzmittelverbrauchs, dem Ultraschall-Doppler-Druck und dem Abheilen der Nekrosen kein signifikanter Unterschied zwischen Ancrod und Placebo bestand. MARTIN (27) untersuchte die Wirkung der Defibrase in einer kontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten im Stadium II nach Fontaine. Die Analyse der Ergebnisse zeigte, daß es unter Defibrase zu keiner signifikanten Besserung der gemessenen Parameter, insbesondere der standardisierten Gehstrecke und der Ultraschall-Doppler-Drucke kam.

Die von uns in der vorgelegten Doppelblindstudie mit Buflomedilhydrochlorid und Pentoxifyllin erzielten Ergebnisse waren weniger positiv als in den aufgeführten Arbeiten. Einschränkend muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß wir Pentoxifyllin in

einer Dosierung von 300 mg pro Tag verabreichten, während die neueren Arbeiten von einer Erhaltungsdosis von 1200 mg pro Tag ausgingen. Da die subjektiven Angaben der Patienten erfahrungsgemäß von vielen Faktoren abhängen, wurde neben den objektiven Untersuchungsergebnissen als alleinigem subjektiven Parameter der standardisierten Gehstrecke Beachtung geschenkt. Um Trainingseffekte hierbei weitgehend auszuschließen, wurden nur solche Patienten in die Untersuchung aufgenommen, die mindestens 6 Monate am Geh- und Gefäßtraining der Klinik teilgenommen hatten. Ein annähernd homogenes Krankengut wurde dadurch erzielt, daß nur Patienten mit einer arteriellen Verschlußkrankheit im Stadium II nach Fontaine in die Untersuchung aufgenommen wurden. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, daß zwar eine signifikante Steigerung der gesamten Gehleistung im standardisierten Gehstreckentest in beiden Gruppen zu erzielen war, bezüglich der schmerzfrei zurückgelegten Gehstrecke jedoch keine signifikante Veränderung in beiden Gruppen festzustellen war. Die allgemein anerkannten, objektiven Parameter wie das Oszillogramm und die Ultraschall-Dopplermessung über der Arteria tibialis posterior ergaben folgendes Bild. Während das Ruheoszillogramm und der oszillometrische Index keine signifikanten Veränderungen in beiden Gruppen ergaben, fand sich im Belastungsoszillogramm nach 40mal Zehenstand eine signifikante Abnahme sowohl unter Buflomedilhydrochlorid als auch unter Pentoxifyllin. Das Belastungsoszillogramm nach 20mal Kniebeuge, durchgeführt bei Obliterationen im Beckenarterienbereich, ergab allerdings keine Abnahme der negativen Belastungsreaktion. Der aus dem systolischen Blutdruck und dem Ultraschall-Doppler-Druck gebildete Quotient zeigte nur an einer Extremität unter Buflomedilhydrochlorid eine signifikante Zunahme, während er bei der Pentoxifyllingruppe praktisch konstant blieb.

Diese von uns erzielten schlechten Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit beider Substanzen können damit zusammenhängen, daß die Verschlüsse der von uns untersuchten Patienten bereits älter waren und die Patienten durch mehr oder weniger regelmäßige Teilnahme am Geh- und Gefäßtraining unserer Klinik als austrainiert zu betrachten waren. Allerdings wurde diese Versuchsanordnung von uns bewußt so gewählt, um Trainingseffekte auszu-

schließen und die Frage einer Durchblutungssteigerung im Stadium II nach Fontaine gegenüber reinen Trainingseffekten besser abgrenzen zu können.

Daß die Gesamtgehstrecke gegenüber der schmerzfrei zurückgelegten Gehstrecke in beiden Behandlungsgruppen signifikant länger war, ist nicht so hoch zu bewerten, da hierbei die Motivation in der jeweiligen Gruppe eine Rolle gespielt haben könnte. Da auch die objektiven Parameter keine einheitlichen, signifikanten Besserungen brachten und meist nur positive Tendenzen aufzeigten, muß geschlossen werden, daß Buflomedilhydrochlorid und Pentoxifyllin in der gewählten Dosierung bei oraler Gabe bei diesen Patienten zu keiner solchen Durchblutungssteigerung geführt haben, die klinisch eine entscheidende Besserung hervorgerufen hätte.

V. Zusammenfassung

In einer doppelblind angelegten Untersuchungsreihe wurde an 40 austrainierten Patienten geprüft, ob periphere arterielle Durchblutungsstörungen des Stadiums II nach Fontaine innerhalb einer 90tägigen Behandlung mit Buflomedil gebessert werden.

Geprüft wurde gegen Pentoxifyllin. Die Dosis von Buflomedil war mit täglich 450 mg, die von Pentoxifyllin mit 300 mg täglich festgelegt. Da die Prüfpräparate nicht in einer identischen äußeren Form hergestellt werden konnten, wurden je 2 Tablettensorten, davon eine Sorte als Placebo verabreicht.

19 Patienten wurden mit Buflomedil, 21 Patienten mit Pentoxifyllin behandelt. 4 mit Buflomedil und 1 mit Pentoxifyllin behandelte Patienten mußten aus der Auswertung ausgeschlossen werden, da die Therapie vorzeitig abgebrochen worden war oder die Patienten zu einer Kontrolluntersuchung nicht erschienen waren.

Parameter waren neben den subjektiven Angaben die standardisierte Gehstrecke, das Ruhe- und Belastungsoszillogramm sowie die Ultraschall-Dopplermessung über der Arteria tibialis posterior bzw. Arteria dorsalis pedis.

Die Ergebnisse zeigten, daß unter Buflomedil wie auch unter Pentoxifyllin bei dieser austrainierten Patientengruppe mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen im Stadium II nach Fontaine eine signifikante Steigerung der Gehleistung im standardisierten Gehstreckentest zu erzielen war. Ein signifikanter Gruppenunterschied bestand hierbei nicht.

Bezüglich der schmerzfrei zurückgelegten Gehstrecke waren jedoch keine signifikanten Änderungen in beiden Gruppen festzustellen. Im Belastungsoszillogramm nahm die Dauer der negativen Belastungsreaktion nach 4Omaligem Zehenstand unter Buflomedil wie auch unter Pentoxifyllin ab, während das Ruheoszillogramm und der oszillometrische Index keine wesentlichen Befundänderungen ergaben. Der aus dem systolischen Blutdruck

und dem Ultraschall-Dopplerdruck gebildete Quotient zeigte nur an einer Extremität unter Buflomedil eine signifikante Zunahme, während er bei der Pentoxifyllingruppe praktisch konstant blieb. Die Untersuchungen ergaben, daß keine der beiden Substanzen in der gewählten Dosierung bei oraler Applikation eine solche Durchblutungssteigerung herbeigeführt hat, die klinisch zu einer entscheidenden Besserung geführt hätte.

VI. Literaturverzeichnis

(1) Angelkort, B.; E. Doppelfeld: "Zur Behandlung der chronischen arteriellen Verschlußkrankheit". Med.Klinik 73 (1978), 791

(2) Battke,K., R.Buchwalsky, J.Barmeyer, G.Hoffmann, Reindell : "Zur Therapie der arteriellen Verschlußkrankheit". Fortschr.Med.96 (1978), 381

(3) Baumann,J.C.: "Klinische experimentelle Untersuchungen mit Pentoxifyllin an durchblutungsgestörten und gesunden Extremitäten". Med.Welt 26 (N.F.)(1975) 2103

(4) Böttcher, R., D.Reithel : "Klinische Erfahrung mit dem neuen Gefäßaktivator Dusodril". Med. Klinik 60 (1971)1571

(5) Buchwalsky, R. : "Klinik der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit ". Therapiewoche 24 (1974), 15

(6) Caesar, K. : "Durchblutungsgrößen in den Armen und unteren Extremitäten bei intraarterieller Anwendung von 3,2-dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-Xanthin". Therapiewoche 24 (1974) 3761

(7) Chermet, J. : "Etude pharmacoclinique de l'activité du LL 1656 par des artériographies periphériques". Med. Prat. 6 (1976) 2

(8) Cloarec, M. : "Traitement des Troubles circulatorires périphériques Etude clinique du LL 1656 ". La Vie Med. 8 (1976) 427

(9) Damm, G., K.J.Trautmann : "Risikofaktor bei dem Diabetes Mellitus ". Rheographische Untersuchung an 100 Diabetikern.

(10)Dotter,C.T., M.P.,Judkins : "Description of a new technic and preliminary report of its application". Circulation 30 (1964), 554

(11)Ehrly, A.M.: "Arwin: Ein neuer Weg zur Behandlung der chronischen arteriellen Verschlußkrankheit". Folia Angiologica XXIII (1975), 368

(12)Ehrly, A.M. : "Beeinflussung der Verformbarkeit der Erythrozyten durch Pentoxifyllin ". Med. Welt 26 (N.F.) (1976) 2350

(13)Gordon, I., Section 27. Coronary Heart Diseases. Atherothrombotic Brain Infarction, Intermittent Claudication. A Multivariant Analysis of some Factors Related to their Incidence:The Framingham-Study; an Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease. Editors : Kanne, W.B. and I. Gordon, 1971 Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office Washington D.C. 20402

(14)Gouin, B. : "Etude du LL. 1656 dans le traitement des escarres". Sciences Medicales 7 (1976) 43

(15)Gournay, J.: "Resultats d'une étude clinique en double aveugle du Buflomedil

dans le traitement de l'artérite des menbres inférieus".
Mises à Jour Cardiologiques V, 10, (1976), 441

(16) Grellet, J.: "Mise en evidence par arteriographie de l'action vaso dilatatrice du LL 1656 injecté par voie veineuse".
Méd. Int. II (1976) 436

(17) Hachiya, J. : "Current Concepts of Takayasu's Arteriitis Seminars in Roentgenology".
Vol 5. Nr. 3 (1970) 245

(18) Hansteen, K.; E. Lorensten : "Vasodilatator Drugs in the Treatment of Peripheral Arterial Insufficiency".
Acta Medica Scandinavica, Supplementum 556 (1974)

(19) Hasse, H.M.: "Statistische Daten zur Prognose der arteriellen Verschlußkrankheiten".
Angiologie (Hrsg.:M. Ratschow). Thieme Stuttgart (1958)

(20) Heidrich, H.: "Grundlagen und Prinzipien der konservativen Therapie chronisch arteriellen Durchblutungstörungen".
Internist 12, (1971) 377

(21) Heberer, G.; G., Rau; W.Schoop : Angiologie, Stuttgart (1974)

(22) Ischikawa,K.: "Natural History and Classification of Occlusive Thromboaortopathy (Takayasu ś Disease)".
Circulation 57 (1978) 27

(23) Kellner, H.: "Zur Behandlung chronischer arterieller Durchblutungsstörungen". Münch.med.Wschr.118 (1976) 1399

(24) Lowe,G.D.O.; C.D. Forbes; D.Dunlop; D.H. Lawson; J.G.Pollock; C.R.M.Prentice : Treatment of ischaemic rest pain by ancrod - a double blind controlled trial
First International Colloquy of Angiology of the European Chapter of the International Union of Angiology. Florence (1979) Astract.Proceedings (Im Druck)

(25) Marti, W.: "Häufigkeit klinisch nicht erkannter peripherer Arterienverschlüsse bei 461 Hospitalisierten". Schweiz med. Wschr. 91 (1961) 1424

(26) Martin, M; H.J.Engelken : "Die Wirkung der Defibrinierung auf Blutgerinnung und fibrinolytisches System". In : Defibrinierung mit thrombinähnlichen Schlangengiftenzym. (Herausgeber :M.Martin und W. Schoop) Huber, Bern (1975)

(27) Martin, M.; H.J.Engelken; F.Tambert : "Die Defibrinierungstherapie mit einem thrombinähnlichen Schlangengiftenzym (Defibrase)". Gerinnungsphysiologische Beobachtungen und klinische Erfahrungen. VASA, Supplementum 5 (1976)

(28) Mörl,H.: "Kritische Betrachtungen zur

Therapie arterieller Durchblutungsstörungen mit Vasodilatantien".
Therapiewoche 24 (1974) 1568

(29) Trautmann, K.J.: "Therapie der chronischen peripheren arteriellen Verschlußkrankheit mit Pentoxifyllin".
Med. Klin. 71 (1976) 465

(30) Rudolsky,G.: "Hämodynamische,ergometrische und biochemische Parameter bei Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit unter sechsmonatiger Therapie mit Flunarzin".
Herz/Kreisl. 10 (1978) 614

(31) Rudolsky, G.; F. Nolte; K.Fadenbrecht: "Zur Behandlung des chronischen Gliedmaßenarterienverschlusses im Stadium III und IV mit Arwin".
Folio Angiologica XXIII, (1975) 398

(32) Schubotz, R.: "Zur Wirkungsweise von Pentoxifyllin bei arteriellen Durchblutungsstörungen".
Med. Welt 26 (N.F.) (1975)1884

(33) Schoop, W.; M.Martin; E.Leitner : "Thrombolytische Therapie bei chronisch-okklusiver Arteriopathie".
Verh. dtsch.Ges. Kreisl.-Forsch. 34, (1968), 267

(34) Tilsner, V.; W.Greuel : "Erfahrungen mit der defibrinierenden Therapie mit Arwin".

(35) Trübestein,V.; M.Martin "Fibrinolytic Therapy in Arterial Occlusion, Stenosis and

Phlebothrombosis".
Frontiers of Internal Medicine
102 Karger, Basel-München-New
York (1975)

(36) Völker, D.: "Behandlung von Arteriopathiem
mit Trental 400".
Med.Welt (N.F.) 29/1244-1247
(1978)

(37) Graf von Westphalen,J.: "Zur klinischen Erprobung vom
Trental 400 bei Gefäßkranken
mit peripherer arterieller Ver-
schlußkrankheit".
Münch.med.Wschr.119 (1977)901

(38) Widmer, L.K.: Morbidität und Gliedmaßen -
arterienverschluß bei 6400
Berufstätigen- Basler Studie
1.Jahresvers. Schweiz. Ges.
Angiol., Basel (1962)
Bibl. cardiol. vol. 13, 67
Karger, Basel und New York (1963)

(39) Widmer, L.K.;
M.Ciker;
P.Kolb;
H.Lundin;
M.Ehle;
H.E.Schmitt : "Zur Häufigkeit des Gliedmaßen-
arterienverschlusses bei 1864
berufstätigen Männern".
Basler Studie II
Schweiz. Med.Wschr. 97,(1967)
102

(40) Wilcke, O.: "Ergebnisse zur Behandlung
zerebraler Durchblutungs-
störungen mit Cinnarizin".
Med.Welt 17 (N.F.)(1966) 1472

(41) Wilcoxon, I.;
R.A. Wilcox : "Some Rapid Approximate Statis-
tical Procedures".
Lederle Laboratories, New York
(1964)

(43) Wolf, G.K.; H.Vinazzer; V.Tilsner: "Zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlußerkrankungen:kontrollierte therapeutische Studie über Arwin in subkutaner Anwendung im Vergleich zur Ronicol-Therapie". Folio angiologica XXIII,(1975) 391

(44) Zeitler,E.; A.Grüntzig; W.Schoop: "Percutaneus Vascular Recanalisation". Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1978)

An diese Stelle möchte ich Herrn
Prof. Dr. med. G. TRÜBESTEIN
herzlich danken für die Überlassung
das Themas und die stete freundliche
Beratung .

Lebenslauf

1. 3. 1949	Geboren in Ha Son Binh, Viet Nam Vater: Duong dinh Nguyen, gestorben Mutter: Nguyen thi Gai, Hausfrau
1955 - 1961	Volksschule in Quang Nam, Da Nang
1962 - 1968	Tran-Quy-Cap-Gymnasium, Quang Nam , Da Nang
23. 7. 1968	Reifeprüfung in Quang Nam, Da Nang
1971	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Heidelberg
1974	Ärztliche Vorprüfung (Physikum) an der Universität Heidelberg
14.12.1977	Ärztliche Prüfung (Staatexamen) an der Universität Heidelberg
1.4.78 - 30.3.1979	Medizinalassistentenzeit: -Chirurgie : 4 Monate in St. Markus Krankenhaus in Bonn-Godesberg -Innere : 8 Monate in der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn
Dez./1978	Beginn der vorliegenden Dissertation an der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn unter Leitung von Priv. Doz. G. Trübestein
31. 3. 1979	Approbation als Arzt
1. 8. 1979	Beginn der Weiterbildung zum Facharzt für Chirurgie am Städtischen Krankenhaus Siegburg